

Science & santé

LE MAGAZINE DE L'INSTITUT NATIONAL
DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE

VIIH/sida

Prévenir ou traiter ?

Laboratoire HP2

La science des sommets

Brevets

La guerre est-elle déclarée ?

33

NOVEMBRE
DÉCEMBRE 2016

inserm

Tests génétiques

Faut-il tout
prédire ?



JOURNÉE NATIONALE DE L'INNOVATION EN SANTÉ ♥ 2017

#InnovationSanté
27, 28 et 29 janvier 2017

Rétine artificielle, prothèse connectée,
robot chirurgical, nouvelles thérapies
géniques, simulateur de vieillissement :

Quelques exemples d'innovations en santé à découvrir les 27, 28
et 29 janvier 2017 à la Cité des sciences dans le cadre de la
2^e Journée de l'Innovation en santé, organisée par Universcience
avec le soutien du ministère des Affaires sociales et de la Santé.



un lieu
universcience

Entrée libre !!!



ÉDITO



© Inserm/François Guénet

**Catherine
Bourgain**

 sociologue généticienne
 Centre de recherche médecine,
 sciences, santé, santé mentale
 et société

Les tests génétiques : un équilibre délicat

La génétique humaine est traversée depuis ses débuts par la tension entre une approche déterministe et une approche plus portée sur l'analyse de mécanismes biologiques complexes et en interaction avec leur environnement. Si la première insiste sur l'importance de l'inné et va de pair avec la volonté de prédire ou de sélectionner, la seconde, plus proche de la biologie fondamentale, s'avère moins adaptée à la prédiction. La génétique clinique s'est, elle, constituée après la seconde guerre mondiale, dans un souci d'équilibre entre ces deux pôles : accepter une forme de simplification pour rendre possible l'action – le diagnostic, la prise en charge, la prévention des maladies – tout en veillant à contrôler les usages pour éviter les dérives.

À l'heure des technologies haut débit, le monde des tests génétiques change. Il est investi par des acteurs économiques de poids, supports d'une robuste industrie (machines, logiciels). Un nombre grandissant de domaines cliniques y a recours (oncologie, cardiovasculaire...). Des sociétés privées proposent des tests directement aux consommateurs... En parallèle, les nouvelles données accumulées remettent en cause des connaissances que l'on jugeait autrefois solides. Les corrélations entre génotypes et phénotypes deviennent plus complexes mais aussi, souvent, plus incertaines.

Élaborer des conditions d'action, des lignes de conduites, qui respectent l'équilibre délicat entre les deux approches de la génétique humaine, voilà le défi majeur actuel. Car cette science a, et aura toujours, des effets sur la façon dont les individus et la société pensent leurs identités et leurs devenir.

SOMMAIRE

4 À LA UNE

VIH/sida Prévenir ou traiter ?

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Régénération musculaire Deux molécules à la fibre réparatrice

Diabète de type 1 Le système immunitaire aussi visé !

Leucémie Un gène porteur de promesses

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Maladie d'Alzheimer Les aidants ont aussi besoin d'aide

16 C'EST POUR DEMAIN

Innovation pharmacologique
Des chaperons pour une thérapie en 3D

19 C'EST AILLEURS

Israël/Cancer Sur les traces du mélanome métastatique

20 TÊTES CHERCHEUSES À L'HONNEUR

Jessica Zucman-Rossi Une chercheuse à l'âme de médecin

22 L'INSTANT OÙ

Thierry Galli « Il existait un mécanisme moléculaire universel... »

23 PREMIER SUCCÈS

Matteo Gentili Le cheval de Troie de l'immunité

36 REPORTAGE

Laboratoire Hypoxie

Physiopathologie La science des sommets

40 ENTREPRENDRE

Neolys Diagnostics Un test de radiothérapie qui va rayonner

42 OPINIONS

Biotechnologies La guerre des brevets est-elle déclarée ?

44 STRATÉGIES

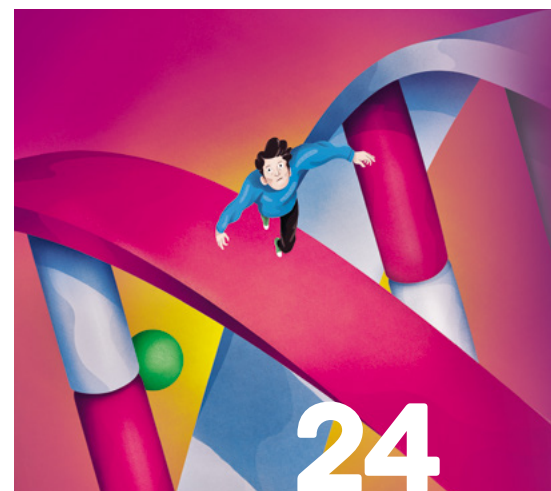
Daniel Fagret « Le Pôle Infrastructures de l'Inserm... »

46 BLOC-NOTES

Bande dessinée Les petites bulles de l'attention

Exposition À corps parfait ?
L'homme réparé, remanié, augmenté

GRAND ANGLE



TESTS GÉNÉTIQUES

Faut-il tout
prédire ?

VIH/SIDA

Prévenir ou traiter ?



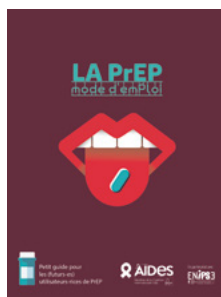
Quelle est la stratégie la plus efficace pour combattre l'épidémie de VIH/sida ? La journée mondiale de lutte contre la maladie, le 1^{er} décembre, est l'occasion de montrer qu'il n'y a pas besoin de choisir entre prévention et traitement. Au contraire...

« **A**ccélérer la riposte pour mettre fin au sida », telle est la stratégie 2016-2021 de l'Onusida, le programme de l'ONU destiné à coordonner la lutte contre la maladie. En effet, malgré les progrès de la recherche, 37 millions de personnes dans le monde sont porteuses du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et, bien que les nouvelles infections aient diminué de 35 % depuis 2000, on en dénombrait encore 2 millions pour la seule année 2014. Plus que jamais, la prévention s'impose comme un élément stratégique dans ce combat au long cours. Lors de la 21^e conférence internationale sur le sida, qui s'est déroulée du 18 au 22 juillet 2016 à Durban, en Afrique du Sud, **Jean-Michel Molina**, chef du service des maladies infectieuses et tropicales, à l'hôpital Saint-

Louis et professeur de médecine à l'université de Paris Diderot, et **François Dabis**, professeur d'épidémiologie à l'université de Bordeaux, ont révélé les données des études cliniques et communautaires qu'ils ont menées dans ce domaine.

La PrEP, plus efficace que prévu

La deuxième phase de l'essai ANRS Ipergay confirme l'efficacité de la prophylaxie pré-exposition. Surnommée PrEP, son principe est de proposer un traitement antirétroviral (ART), à des personnes non infectées par le VIH. « *Ce sont l'absence de vaccin, l'augmentation en nombre des nouvelles contaminations et l'utilisation des antirétroviraux pour réduire la transmission mère-enfant du virus, qui nous ont conduit à envisager les ART en prévention* », témoigne Jean-Michel Molina. L'essai ANRS Ipergay a été mené en deux temps : de 2012 à 2014, 400 hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et ayant déclaré un comportement à risque dans les 6 mois ont été inclus dans une première phase. Au moment des rapports sexuels, la moitié d'entre eux prenait par voie orale une combinaison de deux molécules antirétrovirales – le Truvada® –, l'autre moitié, un placebo. Résultat ? Pris au moment des périodes d'activités



Le guide *La PrEP mode d'emploi* est à télécharger sur

www.aides.org

sexuelles, le Truvada® diminuait de 86 % le risque d'être infecté ! Dès lors, en novembre 2014, la deuxième phase de l'essai a commencé, avec la quasi-totalité des participants de la première ainsi que 29 nouvelles recrues. Cette fois, tout le monde recevait les ART. Et seule une personne, qui avait en réalité interrompue la PrEP, a été contaminée. Le bénéfice à court terme n'avait donc pas été surestimé, au contraire ! « *Ces résultats confirment donc la haute efficacité et la bonne tolérance de la PrEP "à la demande"* », souligne le professeur Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS. Ce dernier se réjouit d'ailleurs de la décision des autorités de santé françaises d'avoir autorisé, fin 2015, la prophylaxie pré-exposition et son remboursement. Assortie d'une recommandation temporaire d'utilisation jusqu'ici, la PrEP devrait bénéficier bientôt d'une autorisation de mise sur le marché en France. Une décision qui entre en résonance avec l'engagement de la capitale pour un « Paris sans sida ». L'objectif de ce programme ? Atteindre les 3*90 d'ici 2020 : que 90 % des personnes séropositives connaissent leur statut sérologique ; que 90 % des personnes qui connaissent leur séropositivité reçoivent des traitements ART et que 90 % des personnes traitées aient une charge virale indétectable. Ainsi, dans la continuité d'ANRS Ipergay, un programme de recherche opérationnelle encore plus ambitieux devrait voir le jour à la fin de l'année : l'étude ANRS Prevenir (PREvention du VIH EN Île-de-France). Elle sera menée auprès de 3 000 personnes en Île-de-France – région la plus touchée de l'Hexagone. Les populations ciblées ? Celles à haut risque : les HSH, les personnes transgenres, les migrants. Au-delà de l'objectif de réduction du nombre de nouvelles contaminations, ANRS Prevenir aura aussi pour but de mesurer le bénéfice d'un accompagnement communautaire sur l'observance du traitement (l'étude étant menée en partenariat avec l'association AIDES) et le maintien des participants dans la PrEP à long terme.

Le TasP, une piste prometteuse

Alors que la PrEP vise à protéger les personnes à risques mais non infectées, une autre approche envisage le traitement même d'un individu contaminé comme un outil de prévention... pour la population. Commencé précocement, le traitement augmente en effet l'espérance de vie des patients mais, surtout, diminue très nettement les risques de transmission aux partenaires, en abaissant la charge virale dans tous les compartiments corporels. À l'échelle d'une population, cette stratégie représente un formidable levier de prévention. Encore faut-il le prouver. C'est le but que s'était donné l'essai ANRS TasP (*Treatment as Prevention*), mené par François Dabis, en Afrique du Sud, dans une des régions présentant l'une des plus fortes prévalences du VIH au monde et la plus élevée de tout le pays (16,9 % en 2012). Après avoir défini 22 zones géographiques (« clusters ») d'environ 1 000 habitants, ces dernières ont été réparties de façon aléatoire en deux



© ANRS

➔ Dépistage du VIH à domicile lors de l'essai TasP

« Les propositions de dépistage étaient très bien acceptées »

groupes. Dans toutes ces communautés, le principe était de proposer systématiquement, de façon répétée (tous les six mois) et à leur domicile, un dépistage rapide du VIH. Au sein d'un des groupes de clusters, les personnes identifiées comme séropositives se voyaient proposer une mise sous traitement ART immédiate. Dans le groupe de comparaison, la mise sous traitement était conseillée selon les indications alors recommandées par le Département sud-africain de la santé. Fin juin 2016, au terme du projet, les résultats sont mitigés. « *Nous avons montré que les propositions de dépistage étaient très bien acceptées, ce dont nous n'étions pas sûrs au début*, explique François Dabis. *Cependant, la plupart des personnes qui découvriraient leur séropositivité ne se décidaient pas à débiter le traitement immédiatement. En revanche, parmi les patients traités, l'observance était bonne, la prise en charge quasi-idéale.* » Grâce à une enquête anonyme non corrélée, les chercheurs ont pu comptabiliser 500 contaminations dans ces communautés en moins de deux ans : un chiffre conséquent puisque cela correspondait à 22 nouvelles contaminations pour 1 000 personnes et par an. Mais sans aucune différence constatée entre les deux groupes. Pour le chercheur, ces résultats ne remettent pas en cause la stratégie de traitement universel, dont le bénéfice individuel est très fort et qui est maintenant clairement recommandé par l'OMS ! En revanche, la réduction de la transmission du virus au niveau de la population n'a pas pu être prouvée dans le contexte de l'étude. Pour Jean-François Delfraissy, il faut attendre la fin des quatre essais internationaux similaires, démarrés plus tardivement que TasP, pour comparer les résultats. La prévention demeure de toute façon, aux côtés des objectifs de guérison, d'obtention d'un vaccin et d'amélioration des traitements, un des axes stratégiques sur lequel recherche et société doivent travailler ensemble pour contrôler au plus vite cette pandémie. **Julie Coquart**

Jean-Michel Molina : unité 941 Inserm – Université Paris Diderot-Paris 7, Génétique des virus et pathogénèse des maladies virales

François Dabis : unité 1219 Inserm/Isttar – Université de Bordeaux, BPH : Bordeaux Population Health Research Center

J.-M. Molina et al. *NEJM*, 3 décembre 2015 ; 373 (23) : 2237-46

J.-M. Molina et al. *Communication à Durban*, juillet 2016 ; *Efficacy of on demand prEP with TDF-FTC in the ANRS IPERGAY open-label extension study*

C. Iwuji et al. *PLOS Med*, 9 août 2016 ; 13 (8) : e1002107

C. Iwuji et al. *Communication à Durban*, juillet 2016 ; *The impact of universal test and treat on HIV incidence in a rural South African population. ANRS 12249 TasP trial, 2012-2016*

RÉGÉNÉRATION MUSCULAIRE

Deux molécules à la fibre réparatrice

Suite à une lésion musculaire, l'organisme réagit immédiatement : il nettoie la blessure puis reconstruit les fibres du muscle. Deux molécules, indispensables à cette phase de régénération, viennent d'être identifiées.

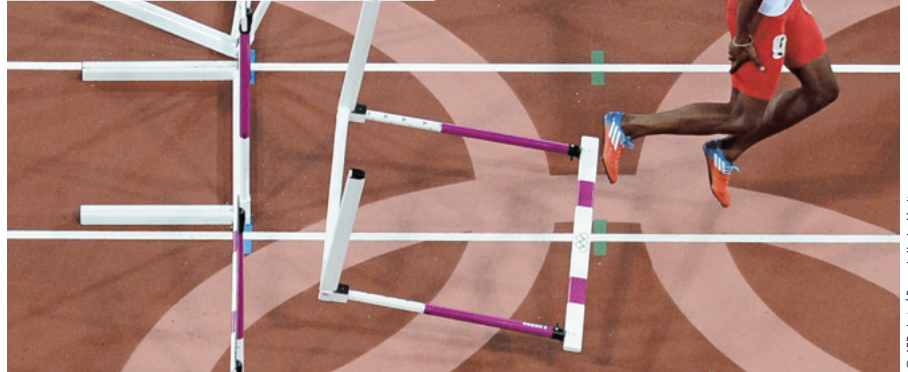
Un effort physique sans échauffement ou un mouvement trop brusque et soudain... c'est la déchirure musculaire ! Heureusement, nos muscles ont une très forte capacité de régénération. Lors de ce processus, certaines cellules du système immunitaire – les macrophages – jouent un rôle essentiel : pendant la première phase, dite inflammatoire, elles nettoient les déchets tissulaires et cellulaires. Elles sont également actives, lors de la phase anti-inflammatoire, celle de réparation tissulaire, pendant laquelle les fibres musculaires sont reconstruites. Dans ces macrophages, le rôle des récepteurs nucléaires $\text{PPAR}\gamma$ semble être prépondérant : des chercheurs de l'Institut NeuroMyogène de Lyon les soupçonnaient, dans un premier temps, d'être impliqués dans la transition des macrophages vers un profil anti-inflammatoire, car d'autres molécules du même type l'étaient. Mais il n'en est rien : en collaboration avec une équipe hongroise, ces chercheurs viennent de découvrir que ces récepteurs participent en fait au processus de régénération des fibres musculaires.

« Le $\text{PPAR}\gamma$ se lie à l'ADN et, activé, permet l'expression ou la répression de certains gènes, explique **Bénédicte Chazaud** qui a coordonné ces travaux. Nous avons

❖ **Récepteurs nucléaires.** Protéines du noyau qui, lorsqu'elles sont liées à une molécule spécifique, modulent l'expression d'un gène.
❖ **Promoteur.** Courte séquence d'ADN qui contrôle l'expression d'un gène.

Bénédicte Chazaud : unité 1217 Inserm/CNRS UMR 5310 – Université de Lyon, Institut NeuroMyogène

✎ T. Varga et al. *Immunology*, (sous presse)



© AFP photo / François Xavier Marit

remarqué qu'il est fortement exprimé par les macrophages lors de la phase de réparation tissulaire. »

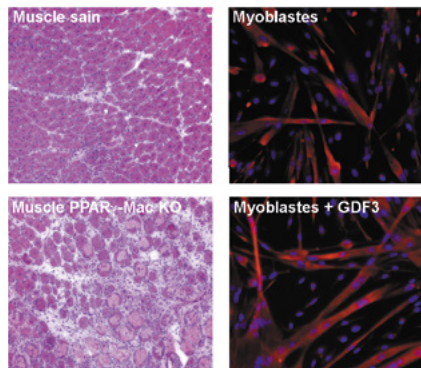
Afin d'étudier son rôle, les chercheurs se sont servis de souris chez lesquelles le gène codant pour le récepteur $\text{PPAR}\gamma$ est supprimé spécifiquement dans les macrophages. Avec cette suppression, la régéné-

ration musculaire suivant une lésion était fortement et durablement altérée.

Les chercheurs sont allés plus loin, en mettant en lumière le mécanisme d'action de ce récepteur : grâce à une technique qui permet de mesurer l'expression des gènes au sein d'une cellule et au cours du temps, ils ont observé que pendant la phase de régénération musculaire, $\text{PPAR}\gamma$ régule le gène codant pour la protéine GDF3, un facteur de croissance. « Dans ces macrophages, le $\text{PPAR}\gamma$ se lie au promoteur du gène GDF3, résume Bénédicte Chazaud. Ceci déclenche la synthèse de cette protéine qui est ensuite sécrétée dans le milieu et agit directement sur les cellules myogéniques. »

Ce sont ces dernières qui, au cours de la régénération musculaire, prolifèrent, puis se différencient et fusionnent pour former de nouvelles fibres musculaires.

En privant des souris de cette protéine, les chercheurs sont parvenus à découvrir plus précisément sa fonction : pendant la régénération musculaire, GDF3 stimule fortement la formation des fibres, et en particulier l'étape de fusion des cellules myogéniques. La voie $\text{PPAR}\gamma$ -GDF3 est ainsi identifiée comme un axe clé dans le processus de régénération musculaire. Toutefois, ces informations ne doivent en aucune manière se substituer à un bon échauffement musculaire... Mais en cas de blessure, il est toujours rassurant de savoir sur qui l'on peut compter ! **Bruno Scala**



© Chazaud lab, 2016

➔ **In vivo** (à gauche), l'abondance de myofibres nécrosées (rose pâle), chez des souris déficientes en $\text{PPAR}\gamma$ (en bas), par rapport à des souris normales (en haut) montre l'importance de $\text{PPAR}\gamma$ dans la régénération musculaire.

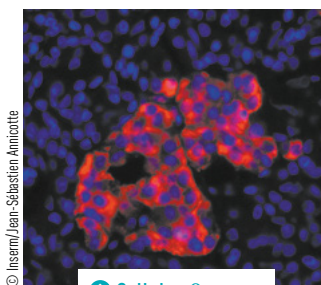
In vitro (à droite), le plus grand nombre de cellules musculaires (rouge) comportant plusieurs noyaux (bleu) lorsqu'elles sont traitées avec du GDF3 (en bas) prouve que la protéine stimule la fusion myogénique.

DIABÈTE

Viser le transporteur

Le diabète de type 2 est caractérisé par un défaut de régulation de l'insuline. Dans ce cadre, **Anne Forand** et ses collègues se sont intéressés à Pit1, un transporteur membranaire retrouvé dans tous les types cellulaires. En l'inactivant dans le foie de souris – certaines sous régime classique, d'autres ayant suivi un régime riche en graisses favorisant l'établissement d'un diabète de type 2 – les chercheurs ont observé chez ces dernières une prise de poids limitée, une synthèse des lipides et des acides gras réduite et plus globalement, une sensibilité à l'insuline renforcée. Selon eux, l'absence de Pit1 permet à son partenaire cellulaire USP7 de ne pas être dissocié d'IRS1, substrat d'un récepteur à l'insuline. Celui-ci n'est alors pas dégradé, ce qui permet à l'insuline d'agir plus longtemps. Pit1 jouerait donc un rôle dans le métabolisme glucidique et pourrait être une cible thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2. **M. S.**

A. Forand et al. *Cell Rep.* 6 septembre 2016, doi : 10.1016/j.celrep.2016.08.012



© Inserm/Jean-Sébastien Amicite

↑ Cellules β pancréatiques humaines produisant l'insuline (en rouge). L'ADN des cellules est marqué en bleu.

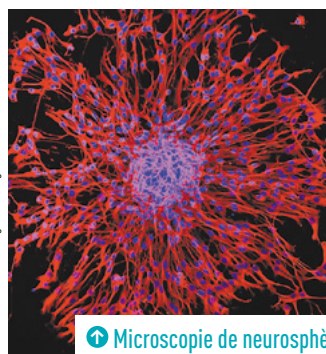
Anne Forand : unité 1151 Inserm/CNRS – Université Paris-Descartes, Institut Necker-Enfants Malades

Neurologie

Un peptide pour des thérapies ciblées

Développer des thérapies ciblées pour réparer ou renouveler les cellules neuronales endommagées est un enjeu majeur à l'heure de la progression des maladies neurodégénératives. **Joël Eyer**, directeur de recherche Inserm et son équipe angevine ont identifié un peptide, NFL-TBS.40-63, qui cible in vitro et in vivo les cellules souches neurales, mais aussi les cellules de glioblastomes dont il inhibe la prolifération. En parallèle, ils ont évalué les capacités du peptide NFL à acheminer des nanocapsules de lipides (LNC) vers ces cellules. Ils ont ainsi observé des interactions durables entre le système NFL-LNC et les cellules souches neurales de la zone sous-ventriculaire, région où se forment les neu-

© Laboratoire Neurobiologie et transgèneses/UPRES-EA3143



↑ Microscopie de neurosphères formées à partir de cellules souches neurales de rats (cytosquelette en rouge et noyau en bleu). À gauche une neurosphère non traitée, et à droite une neurosphère traitée avec le peptide NFL-TBS (en vert).

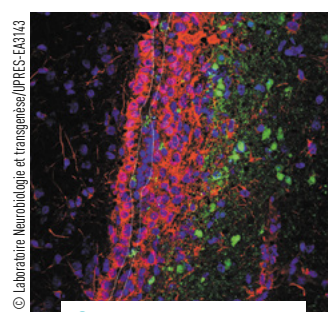
rones. Ces travaux permettent d'envisager des applications cliniques de thérapie cellulaire ciblée associant peptide et nanocapsule lipidique contenant un médicament pour traiter maladies neurodégénératives et tumeurs cérébrales. **A. F.**

❖ **Glioblastome.** Type de tumeurs cérébrales parmi les plus fréquentes (prévalence 1/100 000)

Joël Eyer : EA 3143 Université d'Angers, Laboratoire de neurobiologie et transgèneses

↑ C. Lépinoux-Chambaud et al. *Stem Cells Transl Med.* 5 juillet 2016 ; 5 (7) : 901-13

↑ D. Carradori D et al. *J Control Release.* 28 septembre 2016 ; 238 : 253-62



© Laboratoire Neurobiologie et transgèneses/UPRES-EA3143

↑ Le peptide NFL-TBS (en vert) cible les cellules souches de la zone sous-ventriculaire d'un cerveau de rat, marquées en rouge.

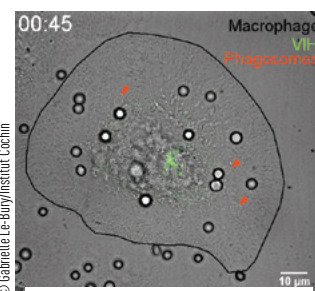
VIH

Les phagosomes en direct

Dans l'immunité innée, les macrophages sont chargés d'ingérer – phagocyter – les éléments étrangers, qui se retrouvent alors dans des vésicules appelées phagosomes pour être dégradés au cours d'un processus complexe. Mais lorsque les macrophages sont infectés par le VIH, leur faculté de phagocytose est diminuée. Pour mieux comprendre comment le virus altère la réponse phagocytaire des macrophages, **Florence Niedergang** et son équipe ont développé une méthode permettant de mesurer en temps réel la migration des phagosomes, une des étapes clés. Informative pour comparer le comportement des phagosomes, cette technique, qui reste perfectible, présente l'avantage d'être simple et extrapolable au suivi d'autres particules. **A. F.**

Florence Niedergang : unité 1016 Inserm/CNRS – Université Paris-Descartes, Institut Cochin

↑ G. Lè-Bury et al. *J Vis Exp.* 5 septembre 2016 doi : 10.3791/54568



© Gabrielle Lè-Bury/Institut Cochin

↑ Macrophage primaire humain (en noir) infecté par le VIH (en vert). Le mouvement et la dégradation des phagosomes (flèches rouges) sont altérés dans les cellules infectées par le virus.

DIABÈTE DE TYPE 1

Le système
immunitaire
aussi visé !

Le diabète de type 1 ne détruit pas seulement les cellules du pancréas comme on le pensait jusqu'à présent. Il s'attaque aussi à une autre cible, un des régulateurs de notre système immunitaire, l'interleukine 2.

C'est un des principaux tueurs dans le monde aujourd'hui, responsable de millions de morts par an (3,7 en 2012). Le

diabète, dont la prévalence ne cesse d'augmenter (2,3 % par an) touche désormais plus de 3 millions de personnes en France. Parmi celles-ci, 10 % sont atteintes de diabète de type 1, une maladie auto-immune où les défenses immunitaires attaquent, à tort, les cellules β , productrices de l'insuline au sein du pancréas, dérégulant ainsi la glycémie de l'organisme. Si on ne connaît toujours pas la cause de cette maladie, l'équipe d'**Eliane Piaggio**, immunologiste dans l'unité Immunité et cancer, à l'Institut Curie, vient d'apporter une nouvelle pièce à la compréhension de sa mise en place.

La chercheuse avait découvert, lors de précédents travaux en 2010, que l'apport de faibles doses d'interleukine 2 (IL-2) – une des molécules qui sert de messenger entre les cellules du système immunitaire – à des souris NOD (*Non obese diabetic*) $\ddagger$, pouvait atténuer la maladie en régulant le système immunitaire. À l'inverse, de fortes doses d'IL-2 l'exacerbaient, jusqu'à devenir létales

« On pourrait se servir de ces anticorps comme biomarqueur de la maladie »

pour les rongeurs au-delà d'un certain seuil. Pourtant, lors de cet essai, les chercheurs avaient observé que des souris pré-diabétiques, n'ayant pas encore développé les symptômes de la maladie et n'ayant jamais reçu d'IL-2 auparavant, ne réagissaient pas à ces fortes doses. De nouveaux travaux ont permis d'élucider la raison de cette résistance. Bien qu'asymptomatiques, les souris possé-

daient déjà des anticorps anti-IL-2, ainsi que des lymphocytes T et B capables de reconnaître cette interleukine et de la neutraliser. De plus, la quantité de ces anticorps augmentait avec l'âge des souris et l'évolution de la maladie. Par la suite, l'équipe a découvert que ces mêmes anticorps anti-IL-2 étaient également présents dans le sang des personnes diabétiques de type 1, à des proportions bien plus importantes que dans celui de celles atteintes du diabète de type 2 ou bien portantes. « On pourrait donc se servir de ces anticorps comme biomarqueur de la maladie », remarque Eliane Piaggio. Ces résultats permettent ainsi de mieux comprendre la physiopathologie du diabète de type 1 et de notre propre système immunitaire. « Cependant, insiste la chercheuse, cette attaque contre l'interleukine 2, si elle contribue au développement de la maladie,

n'est pas suffisante à elle seule pour la déclencher. » Sur le plan clinique, ces anticorps pourraient s'ajouter au panel de molécules diagnostiques, déjà utilisées actuellement afin de dépister la maladie, comme les auto-anticorps anti-insuline. L'ensemble des marqueurs n'étant pas toujours présents chez tous les patients, en rajouter un, détecté chez 30 % des diabétiques de type 1, permettrait d'améliorer la sensibilité du test de diagnostic. Le procédé a d'ailleurs été breveté par l'Inserm et intéresserait un laboratoire américain. **Agnès Noël**

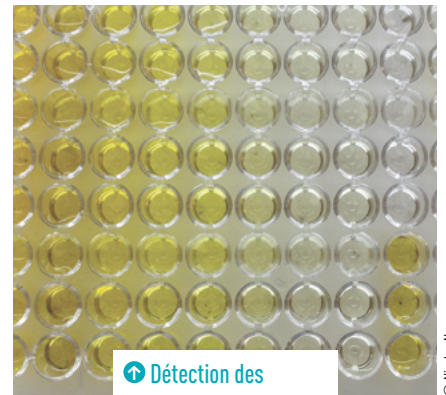
$\ddagger$ **Souris NOD.** Modèle murin du diabète de type 1

Eliane Piaggio : unité 932 Inserm/Institut Curie – Université Paris-Descartes

$\ddagger$ L. Pérol et al. *Nature Communications*, 6 octobre 2016
doi : 10.1038/ncomms13027



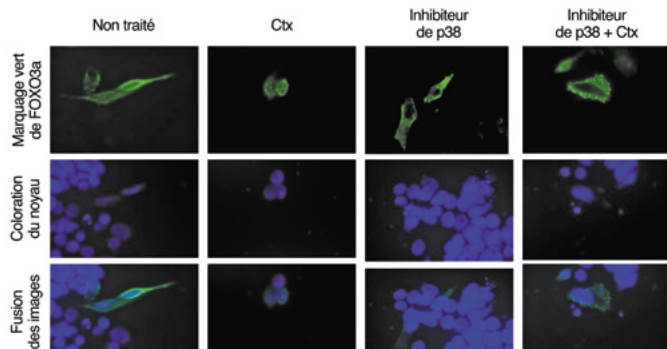
⬆ Le diabète nécessite de contrôler son taux de glucose dans le sang régulièrement.



⬆ Détection des anticorps anti-IL-2 par un test enzymatique dans les sérums de patients atteints de diabète de type 1.

CANCER COLORECTAL

L'action du cetuximab décryptée



➔ Détection de FOXO3a dans un modèle cellulaire de cancer colorectal, dans différentes conditions : non traité ; avec cetuximab (Ctx) ; avec inhibiteur de p38 ; avec Ctx et inhibiteur de p38.

En présence de cetuximab, FOXO3a est bien localisé dans le noyau où il peut jouer son rôle de facteur de transcription et bloquer la prolifération des cellules cancéreuses.

Le cetuximab est utilisé comme traitement dans le cadre du cancer colorectal (CRC). Céline Gongora et son équipe montpelliéraine ont identifié la cascade de réactions cellulaires dans laquelle il intervient, afin de mieux comprendre son mode d'action. En injectant dans des modèles cellulaires du CRC, les chercheurs ont observé qu'il activait la kinase p38, stimulant le facteur de transcription FOXO3a. Ce dernier cible deux gènes, *BIM* et *p27*, dont l'expression entraîne la mort cellulaire programmée

et un arrêt de la prolifération. Par ailleurs, ils ont établi une corrélation entre un taux élevé de p38 et de FOXO3a et des effets optimum du cetuximab, laissant entrevoir la possibilité de s'en servir comme indicateurs prédictifs de la réponse à ce traitement. M. S.

❖ **Kinase.** Enzyme capable de transférer un groupement phosphate d'une molécule à une autre pour l'activer

Céline Gongora : unité 1194 Inserm – Université Montpellier 1, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier

✍ L. Marzi, E. Combes *et al.* *British Journal of Cancer*, 29 septembre 2016
doi : 10.1038/bjc.2016.313

Immunité

Les ILC, armée de réserve du système immunitaire ?

Mais à quoi servent donc les cellules lymphoïdes innées (ILC) ? « Hybrides », elles possèdent à la fois des caractéristiques propres aux cellules de l'immunité innée et à celles de l'immunité acquise.

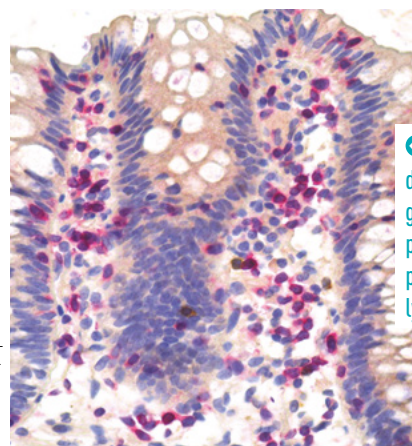
Frédéric Vély, dans une étude dirigée par Éric Vivier et Alain Fischer, s'est intéressé à des patients souffrant de déficits immunitaires combinés sévères (SCID) – syndrome rare, caractérisé par une absence de fonction de certaines cellules du système immunitaire – : après greffe de moelle osseuse, ceux-ci restent déficients en ILC, sans qu'il n'y ait d'incidence clinique même à long terme. Ces résultats suggèrent que les ILC seraient redondantes – « homologues innées » des lymphocytes T, cellules de l'immunité acquise – sorte de roue de secours en cas de défaillance. Une preuve de plus de la complexité et de la robustesse du système immunitaire. A. F.

❖ **Immunité innée et acquise.** Ensemble des mécanismes immunitaires qui assurent la protection de l'organisme grâce à des réponses, innées – ou non spécifiques –, et acquises – ou spécifiques.

Frédéric Vély, Éric Vivier : unité 1104 Inserm/CNRS, Aix-Marseille Université, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy

Alain Fischer : unité 1163 Inserm – Université Paris-Descartes, IHU Imagine

✍ F. Vély *et al.* *Nat Immunol*, 12 septembre 2016
doi : 10.1038/ni.3553



➔ La biopsie du tube digestif d'un patient SCID greffé montre la faible présence d'ILC (en marron) par rapport aux nombreux lymphocytes T (en rouge).

© Julie Buneau/Hôpital Necker-Enfants malades

QUESACO

Machines moléculaires ?

Elles sont sur toutes les lèvres depuis l'attribution du prix Nobel de chimie 2016 au Français Jean-Pierre Sauvage, de l'université de Strasbourg, au Britannique James Fraser Stoddart, de l'université Northwestern, et au Néerlandais Bernard Lucas Feringa, de l'université de Groningen. Tous ont été pionniers dans l'avènement de l'ère des machines moléculaires. Ces structures nanoscopiques ont ceci d'exceptionnel qu'elles reposent sur le principe de molécules liées les unes aux autres, non par des liaisons chimiques, mais mécaniques. Ceci leur permet de se comporter comme des machines, activées par un signal externe. Inspirées du fonctionnement des molécules des organismes vivants – dont la compréhension est un des enjeux de la thématique Bases moléculaires et structurales du vivant de l'Inserm – elles sont synthétisées et contrôlables à l'envi. Stockage d'informations, nanorobots... ou encore médicaments télécommandés, leurs champs d'application sont immenses ! J. C.

Jean-Pierre Sauvage : UMR 7006 CNRS – Université de Strasbourg, Institut de science et d'ingénierie supramoléculaires

LEUCÉMIE

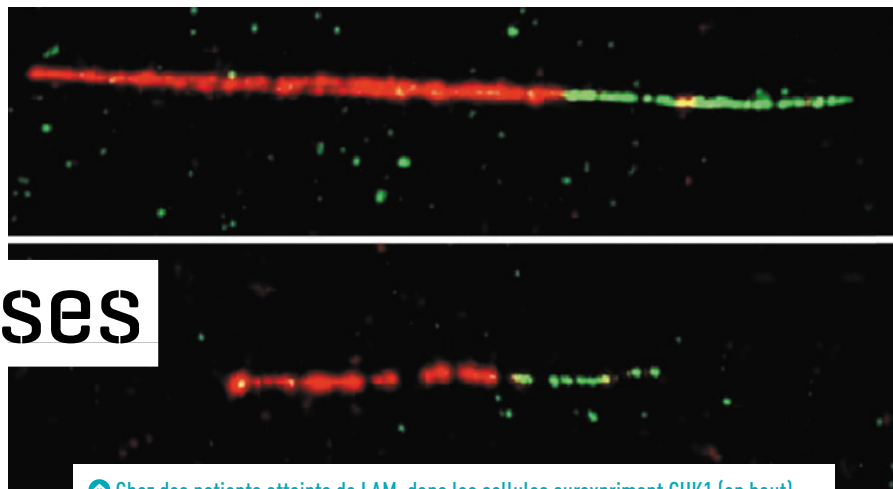
Un gène porteur de promesses

Des équipes de chercheurs à Toulouse viennent d'identifier un gène, *CHK1*, et son produit, qui, surexprimé, empêche l'un des traitements contre la leucémie myéloïde aiguë de fonctionner. Il pourrait également servir de biomarqueur prédictif de la réponse au traitement de la maladie.

« Moins de 15 %. C'est le pourcentage de patients âgés de plus de soixante ans qui survivent plus de cinq ans à une leucémie myéloïde aiguë (LAM) après un traitement par chimiothérapie », commence Christian Récher, hématologue à l'Institut universitaire du cancer de Toulouse (IUCT)-Oncopole. Chez les patients plus jeunes, le taux de survie est à peine meilleur, de 40 à 50 %. Autant dire que toute nouvelle piste de traitement contre la maladie est la bienvenue. C'est désormais le cas grâce au travail de deux équipes du Centre de recherches en cancérologie de Toulouse (CRCT) et de l'IUCT-Oncopole : ils viennent



➔ Echantillon de sang d'un patient souffrant de LAM, montrant une surprolifération de globules blancs.



➔ Chez des patients atteints de LAM, dans les cellules surexprimant CHK1 (en haut), la réplication de l'ADN est plus efficace, même en présence de cytarabine, un inhibiteur de réplication.

d'identifier un gène, *CHK1*, dont l'enzyme CHK1 correspondante entrave l'efficacité de la chimiothérapie.

La LAM est due à une prolifération maligne des cellules souches myéloïdes – celles qui génèrent les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes sanguines –, bloquées à un stade immature, les blastes. Ce développement anormal « étouffe » la moelle osseuse et l'empêche de continuer à faire son travail. Actuellement, le traitement contre la maladie repose sur deux médicaments, dont la cytarabine, un inhibiteur de la réplication de l'ADN, étape primordiale de la multiplication cellulaire. Cependant, un certain nombre de patients n'y répondent pas, sans qu'on sache pourquoi. « Nous avons donc eu l'idée, explique Jean-Sébastien Hoffmann, directeur de recherche au CRCT, de nous intéresser au programme de réplication de l'ADN. Nous cherchions un gène qui, lorsqu'il est surexprimé, évite les cassures de l'ADN, ce qui permet au processus de réplication d'avoir lieu et donc d'inhiber l'action de la cytarabine. Notre idée était d'en faire un biomarqueur de l'agressivité de la maladie. »

Les chercheurs ont donc travaillé sur une cohorte de 198 patients traités à l'IUCT-Oncopole. Jean-Sébastien Hoffmann a découvert chez eux que l'enzyme CHK1, déjà connue pour son rôle dans le point

de contrôle[❖] de la réplication de l'ADN, était corrélée avec un mauvais pronostic en matière de rechute et de survie si elle était présente en fortes doses dans les cellules leucémiques. En effet, la cytarabine agit, quand elle est efficace, en bloquant le processus de réplication des cellules, ce qui empêche le cancer de se développer. CHK1 réussit donc à éviter ce blocage et annihile l'action du médicament. Il suffirait donc de faire une prise de sang à un patient, de voir s'il présente de forts niveaux de la protéine pour avoir une idée de l'évolution de la maladie, et de son pronostic. Et surtout de lui proposer un autre arsenal thérapeutique. Car une molécule, SCH900776, qui peut supprimer l'action de ce gène, existe déjà, au stade de l'essai clinique. « On pourrait administrer un cocktail de cytarabine et d'inhibiteurs de CHK1 », imagine Jean-Sébastien Hoffmann. Reste à convaincre les laboratoires d'investir car la LAM est une maladie qui touche peu de personnes et dont les médicaments ne concernent qu'un marché restreint. Agnès Noël

❖ **Point de contrôle.** Étape de vérification de la bonne réplication des cellules

Christian Récher, Jean-Sébastien Hoffmann : unité 1037 Inserm/CNRS – Université Toulouse III-Paul Sabatier

✎ L. David, A. Fernandez-Vidal et al. *Science Signaling*, 13 septembre 2016 ; 9 (445) : ra90

© Laure David

ONCOLOGIE

CXCL4 ou le double effet chimiokine

CXCL4L1 est une chimiokine $\color{red}{\text{⚡}}$ qui reconnaît le récepteur CXCR3, impliqué dans de nombreuses pathologies. Connue pour ses propriétés anti-angiogéniques $\color{red}{\text{⚡}}$, elle est cependant surexprimée dans les cellules tumorales. Ce paradoxe a poussé **Andréas Bikfalvi** et son équipe à s'y intéresser. Grâce à un modèle de tumeur pancréatique, les

chercheurs ont observé que la régulation de l'expression de CXCL4L1 dépendait de facteurs épigénétiques $\color{red}{\text{⚡}}$ et micro-environnementaux. De plus, son inhibition entraîne un blocage de la croissance des tumeurs exprimant CXCR3, et son rôle en faveur du développement de la tumeur est indépendant de son effet anti-angiogénique. Ces résul-

$\color{red}{\text{⚡}}$ **Chimiokine**. Petites protéine qui contrôle l'activation des cellules immunitaires.

$\color{red}{\text{⚡}}$ **Angiogenèse**. Croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, primordiale pour le développement des tumeurs malignes

$\color{red}{\text{⚡}}$ **Épigénétique**. Ensemble des mécanismes par lesquels l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes

Andréas Bikfalvi : unité 1029
Inserm - Université de Bordeaux, Angiogenèse et microenvironnement des cancers

$\color{blue}{\text{🔗}}$ C. Quemener *et al.* *Cancer Res*, 9 septembre 2016 - doi : 10.1158/0008-5472.CAN-15-2864

tats, à approfondir, suggèrent que CXCL4L1 pourrait constituer un biomarqueur intéressant et une cible thérapeutique dans le cancer du pancréas. **A. F.**

EN
BREF

Cancer du pancréas

Rompre le dialogue

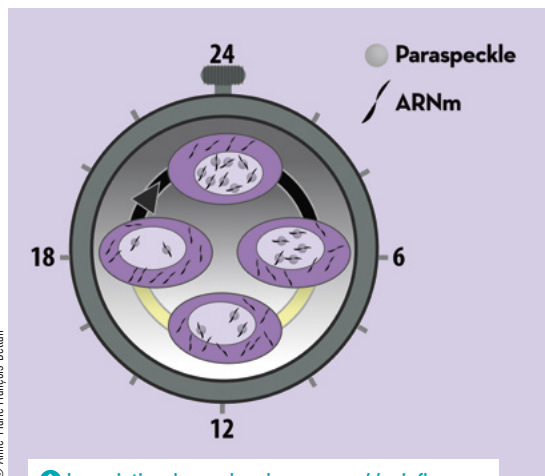
Comme tous les cancers, celui du pancréas est caractérisé par la multiplication anarchique de cellules. Cependant, il présente une particularité : la présence majoritaire, au sein des tumeurs, de cellules non cancéreuses, dont le rôle et l'activité sont détournés au profit des cellules cancéreuses. Parmi elles, des fibroblastes, qui dialoguent avec les cellules anarchiques. Un dialogue fondé sur la sécrétion de vésicules par les fibroblastes et leur réception par les cellules cancéreuses, favorisant la survie et l'agressivité de ces dernières. **Richard Tomasini**, au Centre de recherche en cancérologie de Marseille, a mis en évidence que les protéines spécifiques portées par ces vésicules, dont ANXA6, permettent leur détection dans le sang des patients, améliorant ainsi leur diagnostic. Surtout, bloquer ce dialogue cellulaire, en ciblant ces protéines, pourrait être une piste thérapeutique prometteuse. **J. C.**

Richard Tomasini : unité 1068 Inserm/ CNRS/Institut Paoli-Calmettes - Aix-Marseille Université

$\color{blue}{\text{🔗}}$ J. Leca *et al.* *J Clin Invest.*, 4 octobre 2016
doi : 10.1172/JCI87734

Chronobiologie

Des molécules qui ont le rythme



$\color{blue}{\text{⬆}}$ La variation du nombre de *paraspeckles* influe sur la rétention des ARNm dans le noyau, et donc sur la variation de leur expression.

Face à l'alternance jour/nuit, tous les organismes ont développé une rythmicité de leurs fonctions sur 24 heures, appelée circadienne. Elle repose en partie sur la rythmicité des ARNm, ces molécules traduites en protéines. **Anne-Marie François-Bellan**, chargée de recherche Inserm à Marseille a mis en évidence un des mécanismes par lesquels l'expression des ARNm est synchronisée sur 24 heures. Il met en jeu un long ARN non-codant et des protéines de liaison aux ARN, l'ensemble formant des corps nucléaires nommés *paraspeckles*. L'expression circadienne des ARNm est ainsi subordonnée à la variation du nombre de ces corps nucléaires, dépendants de la quantité de ces constituants présents. Les *paraspeckles* sont ainsi une cible thérapeutique pour les maladies associées à un dysfonctionnement de la rythmicité des fonctions, surtout hormonales. **J. C.**

Anne-Marie François-Bellan : UMR 7286 CNRS - Aix-Marseille Université, Centre de recherches en neurobiologie et neurophysiologie

$\color{blue}{\text{🔗}}$ M. Torres *et al.* *Elife*, 21 juillet 2016, doi : eLife 2016;5:e14837

INFLAMMATION

CCL2 joue la balance

Pourquoi perdons-nous l'appétit, et donc du poids, lorsque nous souffrons d'une maladie inflammatoire, tels le

rhume ou la grippe ? Grâce à des travaux sur la souris, **Carole Rovere**, chargée de recherche Inserm, et ses collègues de Marseille, ont identifié CCL2 comme actrice principale de cette réaction. La chimiokine surexprimée lors d'une inflammation se fixe sur son récepteur

à la surface de neurones de l'hypothalamus, qui produisent l'hormone de mélan-concentration, qui favorise la prise alimentaire. Or, en se fixant sur ces neurones, CCL2 en diminue l'activité, ce qui pourrait expliquer la perte d'appétit et de poids. CCL2 pourrait ainsi

être une cible moléculaire pour de nouvelles thérapies dans le contexte de perte de poids chronique et délétère (cancer, anorexie mentale...). **J. C.**

Carole Rovere : UMR 7275 CNRS - Université Nice-Sophia-Antipolis, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire

$\color{blue}{\text{🔗}}$ O. Le Thuc *et al.* *EMBO Reports* (sous presse)

MALADIE D'ALZHEIMER

Les aidants ont aussi besoin d'aide

Accompagner au quotidien une personne qui souffre de la maladie d'Alzheimer peut se révéler une charge très lourde pour les proches aidants. Souvent démunis, les soutiens dont ils bénéficient restent malheureusement assez limités.

Famille, amis ou voisins, les aidants sont de plus en plus nombreux à s'occuper régulièrement de proches malades, âgés ou handicapés. Beaucoup d'entre eux – plus de 2 millions de Français – veillent sur une personne touchée par la maladie d'Alzheimer ou une démence apparentée. Ces maladies dites neurodégénératives affectent en effet sur notre territoire près de 900 000 malades qui voient leurs capacités cognitives – mémoire, orientation, raisonnement – progressivement décliner jusqu'à perdre leur autonomie*.

« Le rôle des aidants est alors essentiel : ils gèrent notamment les comptes et les biens de leur proche, coordonnent les équipes de soin et d'accompagnement, prennent les rendez-vous chez les spécialistes tout en assurant le quotidien de la personne malade et le leur. Un vrai travail à plein temps ! », décrit Judith Mollard, psychologue clinicienne et experte auprès de l'association France Alzheimer & maladies apparentées. Ces proches aidants ont donc le plus souvent un impact positif sur le patient. « Lorsque la relation aidant-aidé est bonne, le premier rassure le second, ce qui minore ses troubles du comportement (agitation, agressivité...) », précise la psychologue. Accueillir le patient dans un cadre connu atténue aussi ses troubles de l'orientation. La présence quotidienne des proches est, par ailleurs, précieuse pour maintenir le plus longtemps possible les

capacités cognitives encore préservées des patients. « Il faut continuer à mobiliser la personne malade, à la faire participer sans la mettre en difficulté. » Les aidants permettent aussi de conserver un lien social avec la famille et le monde extérieur. « Et ainsi de continuer à vivre des moments agréables malgré la maladie », ajoute Judith Mollard.

Une charge croissante

Ces aidants sont toutefois confrontés à un engagement long : le malade vivra probablement dix années, voire plus, après le diagnostic. Et la maladie évolue inexorablement. L'implication de l'aidant est donc croissante et se diversifie au fur et à mesure du déclin cognitif du patient. « S'occuper d'une personne affectée par une maladie neurodégénérative a des répercussions très importantes sur l'aidant », confirme Bérangère Davin, économiste de la santé à l'Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur de Marseille

et chercheuse dans le laboratoire Inserm Sessstim. C'est en effet le constat d'une étude réalisée à partir de données réunies en 2008 lors de l'enquête Handicap-Santé menée en population générale par l'Institut national de la statistique et des études économiques. Ces données ont permis de mesurer ces

répercussions auprès d'un échantillon de 506 aidants s'occupant de personnes atteints d'une maladie neurodégénérative. « Nous avons d'abord voulu évaluer le temps horaire qu'implique le rôle d'aidant », continue l'économiste. Résultat : plus de six heures en moyenne par jour pour les

aidants qui cohabitent avec le malade. Tout ce temps pris a des répercussions sociales importantes : plus de 15 % des aidants affir-

« Il faut continuer à mobiliser la personne malade, à la faire participer sans la mettre en difficulté »

↑ Gisèle, 87 ans, souffre d'Alzheimer depuis 10 ans. Depuis peu, elle vit chez sa fille qui l'accompagne au quotidien.



© Amélie Benoit/RSIP

Bérangère Davin : unité 912 Inserm/IRD – Aix-Marseille Université, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale

↳ B. Davin et al. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 20 septembre 2016 ; 28-29 : 474-9

↳ A. Paraponaris et al. *Value in Health*, juin 2015 ; 18 (4) : 368-75

ment avoir moins de loisirs et devoir limiter, voire même souvent sacrifier, leurs activités associatives et leurs vacances. « *Cela peut conduire à un isolement* », regrette l'économiste. Environ 40 % d'entre eux exercent aussi une activité professionnelle. Les aidants en activité étaient d'ailleurs le thème de la dernière Journée mondiale de lutte contre la maladie d'Alzheimer, le 21 septembre dernier. Pour concilier leur travail et leur rôle auprès de leurs proches, un aidant sur six a dû aménager ses horaires ou diminuer son temps de travail, voire l'arrêter totalement. Avec les conséquences financières que cela peut occasionner, bien qu'une grande partie des soins médicaux soit prise en charge par le système de santé : environ 1 000 € en moyenne par mois et par malade selon l'association France Alzheimer.

Un droit au répit

Charge financière, fatigue physique et morale, moins de temps pour soi, même pour souffler, le travail d'aidant est bel et bien un fardeau. Fardeau qui tend à s'alourdir au fur et à mesure. Sur le long terme, l'impact sur la santé des aidants se fait sentir : un tiers d'entre eux déclare en être affecté. « *À partir d'un certain stade de la maladie, les aidants deviennent indispensables*

« *À partir d'un certain stade de la maladie, les aidants deviennent indispensables et ne trouvent plus de répit* »

et ne trouvent plus de répit. Ils en arrivent à négliger leur propre santé », confirme Judith Mollard. Dans un premier temps, cela se traduit notamment par du stress, de

la fatigue et de l'anxiété. Mais ces troubles peuvent annoncer des problèmes de santé plus graves. Les pouvoirs publics cherchent d'ailleurs à mettre en place des solutions pour soulager les personnes malades et leurs aidants. Ainsi la loi relative à l'adaptation de la société au vieillissement, entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2016, revalorise l'allocation personnalisée

d'autonomie (APA) destinée aux personnes âgées dépendantes et instaure de nouvelles mesures concernant les aidants, notamment un droit au répit d'un montant annuel de 500 €. Il permet aux proches de souffler en facilitant la prise en charge du malade dans différentes structures comme des accueils de jour ou des hébergements temporaires. Il peut aussi permettre de financer des aides à domicile. Toutefois tous les aidants ne peuvent pas l'obtenir : ce droit au répit est notamment conditionné au degré de perte d'autonomie de la personne âgée. Et cette somme reste bien modeste comparée à l'estimation de la valeur du travail des aidants si ceux-ci étaient rémunérés comme des intervenants professionnels : 30 000 € par an en moyenne selon des travaux réa-

🕒 Le principe de vacances communes entre aidants et aidés est bénéfique pour tous.



lisés par Bérangère Davin et son confrère Alain Paraponaris, lui aussi économiste de la santé à l'Observatoire régional de la santé de Marseille et chercheur au Sessstim. Les associations de familles telles que France Alzheimer proposent néanmoins d'autres solutions pour améliorer la situation des aidants comme des ateliers de formation. « *Les aidants y apprennent notamment à développer des stratégies pour répondre aux besoins de leur proche* », précise Judith Mollard. Il existe aussi des groupes de parole où ils peuvent venir partager leur vécu quotidien. « *La maladie d'Alzheimer est parfois encore tabou, il est souvent plus facile d'en parler avec des gens qui traversent les mêmes difficultés*. » Cela permet de recréer du lien social et d'éviter l'isolement de l'aidant. D'autres stratégies visent conjointement l'aidant et le malade. France Alzheimer organise ainsi des séjours Vacances-répît encadrés par des bénévoles et des professionnels de santé où aidants et aidés peuvent se détendre ensemble. Soit un temps de répit plus que mérité. **Simon Pierrefixe**

* Voir S&S n° 21, Grand Angle, « Vieillesse. Quand l'âge fait perdre la tête », p. 22-35

www.francealzheimer.org

🕒 Évoquer ensemble les souvenirs du passé peut être source de plaisir partagé.



Hépatite C

Guérir, des bénéfices multiples

Les malades infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) développent, dans 20 % des cas, une cirrhose, avec un risque élevé de complications hépatiques et aussi non hépatiques. **Pierre Nahon**, en collaboration avec plusieurs unités Inserm, a étudié le devenir de 1 323 patients ayant une cirrhose virale C compensée – sans perte de fonctionnalités du foie –, suivis pendant près de 6 ans en France et ayant été traités avec les anciens puis nouveaux traitements antiviraux. Pour les patients chez qui le virus a été éliminé, l'incidence du cancer du foie, mais aussi celle des troubles cardiovasculaires et des infections bactériennes est fortement réduite. Un argument médico-économique supplémentaire pour l'utilisation des traitements efficaces, y compris les plus onéreux. **P. N.**

Pierre Nahon : unité 1162 Inserm/Université Paris 13-Paris Nord/Université Paris-Descartes – Université Paris Diderot-Paris 7, Génomique fonctionnelle des tumeurs solides

Unité de service 20 : Inserm/Institut Pasteur, Centre d'immunologie humaine

Unité 1223 : Inserm/Institut Pasteur, Physiologie du système immunitaire

Unité 1065 : Inserm – Université Nice-Sophia-Antipolis, Centre méditerranéen de médecine moléculaire

Unité 1148 : Inserm/Université Paris 13-Paris Nord – Université Paris Diderot-Paris 7, Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle

✉ P. Nahon *et al.* *Gastroenterology*, 15 septembre 2016
doi : 10.1053/j.gastro.2016.09.009

TROUBLES PSYCHOTIQUES

Des tests oculaires pour prédire la maladie ?

Dans la schizophrénie, certains troubles sensoriels et moteurs légers sont indicateurs d'une vulnérabilité à la maladie. Parmi ceux-ci figurent des anomalies de mouvements des yeux lors d'exercices oculomoteurs faisant appel à la mémoire et à l'attention. **Isabelle Amado** et ses collègues ont évalué la capacité de deux de ces tests de mouvements des yeux à détecter la schizophrénie, ou une prédisposition à celle-ci chez des personnes atteintes, des frères et sœurs de patients, des personnes à très haut risque et des individus contrôles. Si l'un des tests semble plus utile pour diagnostiquer la maladie, l'autre est particulièrement efficace pour en détecter une prédisposition. Un espoir pour la mise en place de stratégies de prévention. **St. M.**

Isabelle Amado : unité 894 Inserm – Université Paris-Descartes, Centre de psychiatrie et neurosciences

✉ S. Caldani *et al.* *Schizophrenia Research*, 14 septembre 2016
doi : 10.1016/j.schres.2016.09.003



➔ Installation d'un participant à un test de mouvements des yeux

© Inserm 0894_sensimotricité

État de santé

Le stress chronique dévastateur sur le long terme ?

Pour maintenir sa stabilité lorsqu'il est confronté à un stress, notre corps réagit par des mécanismes physiologiques. Si le stress est chronique, cette adaptation peut avoir des conséquences négatives sur les systèmes neuroendocrinien, inflammatoire/immunitaire, cardiovasculaire et métabolique. Cette usure physiologique est appelée charge allostatique et pourrait, à terme, impacter l'état de santé. **Cristina Barboza Solís** et ses collègues à Toulouse ont mené une étude auprès de 7 573 sujets britanniques nés en 1958. Le lien entre charge allostatique à 44 ans – mesurée par des paramètres

physiologiques et considérée comme résultante de l'influence de l'environnement (travail, activités sociales ou autres) – et perception de l'état de santé 6 ans plus tard a été analysé. Plus cette charge était élevée à 44 ans, moins la perception de l'état de santé était bonne à 50. Cela suggère que la charge allostatique pourrait être un bon indicateur pour comprendre comment l'environnement peut générer un mauvais état de santé. **St. M.**

Cristina Barboza Solís : unité 1027 Inserm – Université Toulouse III-Paul Sabatier, Épidémiologie et analyse en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps

✉ C. Barboza Solís *et al.* *Psychoneuroendocrinology*, 18 août 2016, doi : 10.1016/j.psycheneu.2016.08.018



© Blazic Pavlovic/Fotolia

Obésité

Des bactéries sanguines pour détecter la fibrose

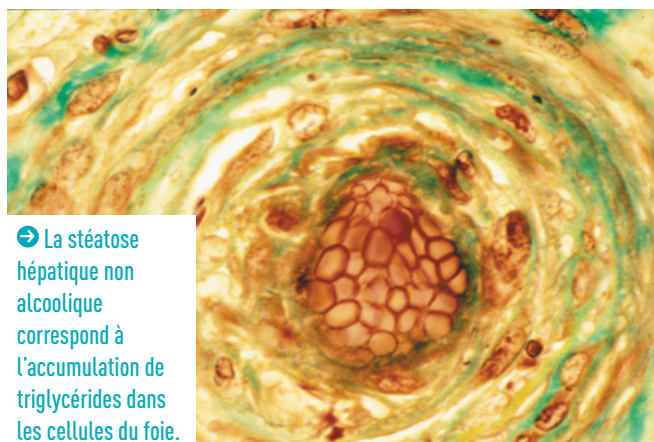
La stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) est la maladie du foie la plus répandue dans le monde : elle concerne près de 90 % des obèses sévères. Jusqu'à 5 % de ces cas évoluent vers une fibrose puis une cirrhose et un cancer du foie. Diagnostiquer la fibrose hépatique permet d'en prévenir les complications. S'appuyant sur de récentes découvertes sur la formation des fibroses du foie induites par le microbiote intestinal, **Rémy Burcelin** et **Jacques Amar**, à Toulouse, ont identifié dans une cohorte espagnole, puis validé dans une cohorte italienne, un biomarqueur bactérien sanguin de fibrose associée à la SHNA. Ce type de biomarqueur bactérien mesurable dans le sang pourrait

limiter le recours à la biopsie, seule méthode actuellement disponible pour établir le diagnostic de la fibrose. Plus simple, plus rapide, moins coûteuse, cette technique de détection des complications serait facile à introduire en routine.

Ces biomarqueurs pourraient aussi servir pour prédire la réponse à un traitement. **P. N.**

Rémy Burcelin, Jacques Amar : unité 1048 Inserm – Université Toulouse III Paul Sabatier, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires

✎ B. Lelouvier et al. *Hepatology*, 17 septembre 2016
doi : 10.1002/hep.28829



➔ La stéatose hépatique non alcoolique correspond à l'accumulation de triglycérides dans les cellules du foie.

© Inserm/Michèle Hachouel

EN BREF

Maladie d'Alzheimer

Des jeux vidéo contre les troubles moteurs

10 000 par an, c'est le nombre de décès provoqués par des chutes, principalement chez des personnes âgées. Les troubles cognitifs, telle la maladie d'Alzheimer, ont en effet aussi un impact sur l'anticipation des mouvements. Dans ce cadre, France Mourey, ex-kinésithérapeute et membre du laboratoire Cognition, action et plasticité sensorimotrice (unité 1093 Inserm – université de Bourgogne) a conçu des jeux en réalité virtuelle. Leur but ? Ralentir la dégradation des capacités motrices en créant de nouveaux circuits cérébraux. **J. C.**

RISQUES CARDIOVASCULAIRES

Le pouvoir des mots



Un livre peut-il avoir un impact sur la prise d'un médicament ? Oui, selon une étude portant sur les effets de la publication et de la médiatisation en 2013 de l'ouvrage du médecin Philippe Even contestant le bénéfice « anti-cholestérol » des statines, pourtant largement utilisées et à l'efficacité prouvée. **Julien Bezin** et ses collègues bordelais ont ainsi relevé une hausse de l'incidence de l'arrêt du traitement chez les utilisateurs réguliers de statines par rapport aux années 2011 et 2012. Et ce, quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire de ces patients. **P. N.**

Julien Bezin : unité 1219 Inserm/Isttar – Université de Bordeaux, Bordeaux population health research center - CIC 1401 : Inserm – Université de Bordeaux

✎ J. Bezin et al. *Archives of cardiovascular diseases*, 26 juillet 2016, doi : 10.1016/j.acvd.2016.05.002

Séropositivité VIH

En parler, un appel au secours

Pour un séropositif au VIH, faire connaître son statut peut avoir un effet majeur sur son rapport à la maladie, sa qualité de vie, ses relations aux autres, voire sur le suivi du traitement antirétroviral et la prévention de la transmission du virus. Selon **Fabienne Marcellin**, à Marseille, cette divulgation à la famille proche ou éloignée, aux amis ou aux collègues, traduirait, en particulier pour les séropositifs vivant seuls, un besoin de soutien psychologique et social. Un facteur clé pour l'adhésion au traitement et la prévention de la transmission du VIH. **St. M.**

Fabienne Marcellin : unité 912 Inserm/IRD – Aix-Marseille Université, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (Sesstim)



➔ Dire sa séropositivité contribue à une meilleure adhésion aux traitements.

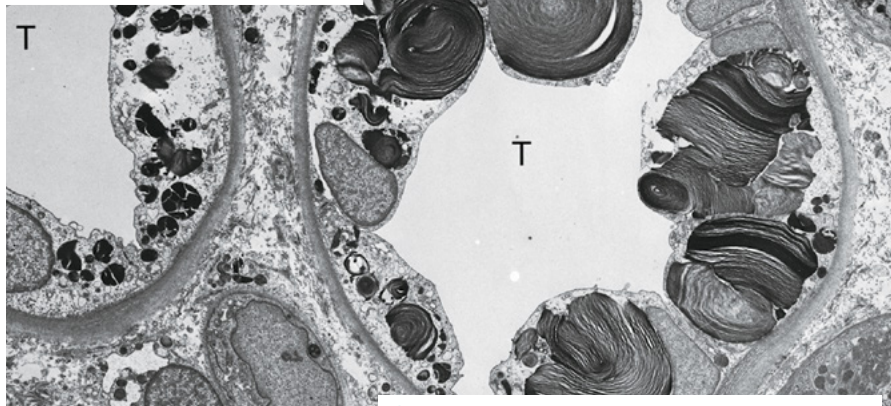
© Burger/Phanie

✎ F. Marcellin et al. *AIDS and Behaviour*, 10 septembre 2016, doi : 10.1007/s10461-016-1549-9

INNOVATION PHARMACOLOGIQUE

Des chaperons pour une thérapie en 3D

En aidant des protéines déficientes à acquérir une structure tridimensionnelle normale, les molécules chaperons permettent de restaurer leur fonction physiologique. Indiqué dans le traitement de la maladie de Fabry, une maladie génétique rare, le migalastat est la première molécule du genre à être autorisée et inaugure ainsi une nouvelle classe thérapeutique prometteuse.



© Dominique Germain

↑ Accumulation de Gb3 (masses noires, en « lamelles ») dans les lysosomes des cellules des tubules (T) discaux du rein chez un patient atteint de maladie de Fabry.

Pour être fonctionnelle, une protéine doit passer par une phase de maturation, pendant laquelle elle acquiert, au sein même de la cellule, une structure tridimensionnelle caractéristique. Le moindre défaut de repliement de sa chaîne d'acides aminés peut entraîner une déficience, qui se traduit par le développement d'une maladie dite conformationnelle. C'est cette défaillance dans le processus de maturation des protéines que vise la stratégie thérapeutique des molécules chaperons. Leur mode d'action ? Aider la protéine mal formée à se replier correctement, puis l'accompagner jusqu'au compartiment cellulaire où elle pourra exercer sa fonction. « Ces molécules hydrophobes

sont suffisamment petites pour traverser la membrane cellulaire et agir directement auprès des protéines visées », explique **Dominique Germain**, professeur de génétique médicale à l'université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, exerçant également à l'hôpital Raymond-Poincaré (AP-HP) de Garches. Avec son équipe, il a conduit des essais cliniques sur l'un de ces chaperons pharmacologiques, le migalastat, pour l'évaluer dans le traitement d'une maladie génétique rare, la maladie de Fabry. Leurs résultats ont amené l'Agence européenne des médicaments (EMA) à approuver sa commercialisation en mai 2016. Le migalastat devient dès lors le premier médicament chaperon autorisé en Europe.

Dans le cas de la maladie de Fabry, qui touche un nouveau-né sur 40 000, la protéine mal repliée est une enzyme, l' α -galactosidase A. En condition normale, elle est chargée de décomposer un lipide, le globo-triaosylcéramide (Gb3), dans les lysosomes des cellules, ces petites vésicules où les molécules non fonctionnelles sont éliminées par digestion. Le déficit enzymatique qui caractérise donc la maladie conduit à une accumulation délétère du lipide dans tous les tissus de

l'organisme. Avec l'âge, les patients développent une insuffisance rénale, ainsi que des complications vasculaires cérébrales et cardiaques, qui réduisent fortement leur espérance de vie. Alors que la prise en charge thérapeutique s'appuie sur un traitement à vie par enzyme substitutive, contraignant et à l'efficacité variable, la perspective d'un nouveau traitement est apparue au début des années 2000, avec la mise en évidence de l'effet chaperon d'un sucre, le galactose, sur l' α -galactosidase A mutée. « Il fallait toutefois que les patients reçoivent des quantités extrêmement élevées en intraveineuse pour obtenir une amélioration de la fonction cardiaque », précise Dominique Germain. Des dérivés synthétiques du galactose, plus efficaces, ont alors été mis au point, puis testés in vitro sur des cultures cellulaires. C'est ainsi qu'est né le migalastat : « Sur les 700 mutations impliquées dans le développement de la maladie, près de 30 % s'avèrent sensibles à son effet chaperon », précise le chercheur.

En se fixant à l' α -galactosidase A, le migalastat rectifie sa structure tridimensionnelle et lui permet ainsi de migrer jusqu'aux lysosomes, sans être éliminé par le système de contrôle qualité de la

⚡ **Agoniste.** Molécule se fixant à un récepteur, sans en être le messager habituel mais avec les propriétés d'activation

📖 D. Germain et al. *The New England Journal of Medicine*, 11 août 2016 ; 375 (6) : 545-55

📖 B. Mouillac et al. *Pharmacological Research*, mai 2014 ; 83 : 74-8

Dominique Germain : unité 1179 Inserm – Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Handicap neuromusculaire : physiopathologie, biothérapie et pharmacologie appliquées

Bernard Mouillac : unité 1191 Inserm/CNRS UMR 5203 – Université de Montpellier

cellule. Une fois à l'intérieur, le chaperon se détache et l'enzyme peut dégrader le Gb3. Dans un essai clinique international conduit par les chercheurs, 50 patients qui présentaient une mutation sensible ont été mis sous traitement pendant trois ans, à raison de 150 mg de migalastat administrés tous les deux jours par voie orale. Les résultats montrent, qu'en plus d'être bien toléré, le médicament permet de stabiliser la fonction rénale et de réduire progressivement l'hypertrophie cardiaque provoquée par l'accumulation de Gb3, cause majeure de décès chez les patients atteints de la maladie de Fabry. Le médicament étant désormais sur le marché, « nous pouvons proposer un traitement personnalisé », se réjouit Dominique Germain. Il reste toutefois à améliorer la sélection des patients qui répondent au mieux à la molécule chaperon, en se focalisant sur les mutations les plus sensibles. »

Ce type de médicament chaperon pourrait aussi être utilisé dans le traitement de nombreuses autres pathologies conformationnelles, consécutives à un repliement défectueux de protéines à l'instar de la maladie de Fabry. « Une trentaine pourraient être concernées », estime Dominique Germain, qui cite la mucoviscidose mais aussi des pathologies plus communes, comme les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer. À l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier, l'équipe de **Bernard Mouillac** a, pour sa

part, mis en évidence l'effet bénéfique d'un chaperon pharmacologique sur des mutations du récepteur de l'hormone antidiurétique, ou vasopressine, à l'origine du diabète insipide néphrogénique congénital. Cette maladie génétique rare se traduit par une incapacité du rein à concentrer l'urine, en raison d'une insensibilité à cette hormone. « *Le mauvais repliement du récepteur empêche celui-ci de migrer à la surface des cellules du tube rénal et d'interagir, en conséquence, avec la vasopressine*, décrit le chercheur. Dans une étude *in vitro*, nous avons pu montrer l'intérêt d'un chaperon pharmacologique agoniste **⚡**, qui a aussi l'avantage d'activer le récepteur après l'avoir aidé à intégrer la membrane cellulaire. » Les chercheurs montpelliérains ne sont toutefois pas encore passés aux essais cliniques, faute de financement. « Les recherches sur les maladies rares sont peu soutenues, regrette Bernard Mouillac. Pourtant, 30 % des médicaments commercialisés visent des récepteurs membranaires, dont beaucoup sont impliqués dans le développement de maladies conformationnelles. On peut donc tout à fait imaginer que des traitements chaperons soient à l'avenir davantage utilisés. » Il reste à espérer, pour cela, qu'une nouvelle dynamique de recherche et de développement pharmaceutique soit générée par l'arrivée du migalastat sur le marché.

Vincent Richeux

⚡ L'apparition d'angiokératomes, des lésions cutanées bénignes, est un signe clinique caractéristique de la maladie de Fabry.



© Science Source / Phanie

EN BREF

Microscopie électronique

Deux faisceaux valent mieux qu'un

Détourner le matériel d'observation des matériaux pour l'appliquer aux tissus vivants, c'est ce que fait l'unité de **Biologie et pharmacologie des plaquettes sanguines** de Strasbourg. Depuis quelques années, leur plateforme technique s'est dotée d'un microscope nouvelle génération de type FIB-SEM (*Focused Ion Beam-Scanning electron microscopy*) équipé d'un canon à électrons et d'un canon à ions gallium. L'avantage de ce double faisceau est de permettre la reconstruction en 3D d'un volume important d'un échantillon (150 μm^3 de tissus ou cellules), objectif qui demeurerait, jusqu'à présent, difficile à réaliser. Avec cet équipement, il est possible de repérer précisément des zones, parfois uniques, d'un échantillon. Ceci est essentiel puisque certaines des cellules d'intérêt, comme les mégacaryocytes **⚡**, sont peu représentées dans les tissus. L'utilisation de cette technique a permis d'étudier leur ultrastructure tridimensionnelle ainsi que celle des plaquettes sanguines. **J. C.**

⚡ Mégacaryocyte. Cellule géante (50 à 100 μm de diamètre) de la moelle osseuse, responsable de la production des plaquettes sanguines

Unité 949 : Inserm/EFS – Université de Strasbourg

ÉTATS-UNIS

MALADIES
CARDIOVASCULAIRESContrarier la
génétique

Une bonne hygiène de vie ne suffit pas toujours pour protéger son cœur puisque certains facteurs génétiques augmentent les risques cardiovasculaires. Avoir une teneur sanguine élevée en apolipoprotéine A (Apo A), une protéine impliquée dans le transport des lipides, est un facteur de risque. Sotirios Tsimikas, de l'université de Californie à San Diego a mis au point un oligonucléotide antisens qui diminue efficacement la quantité de Apo A, en agissant au niveau des cellules du foie, lieu de sa synthèse. Grâce à ce routage spécifique, les quantités d'injections sous-cutanées ont été divisées par 30, supprimant ainsi les effets secondaires sur le point d'injection. D'autres études sont en cours pour mesurer les effets à long terme du traitement. **J. P.**

❖ **Oligonucléotide antisens.** Petite séquence d'acide ribonucléique (ARN) qui s'hybride avec des séquences d'ARN messagers pour bloquer la synthèse de la protéine correspondante.

📄 N. J. Viney *et al.* *The Lancet*, 21 septembre 2016
doi : 10.1016/S0140-6736(16)31329-0



📌 Image de synthèse d'une crise cardiaque

© Sciencemag/SP/Phanie

ÉTATS-UNIS

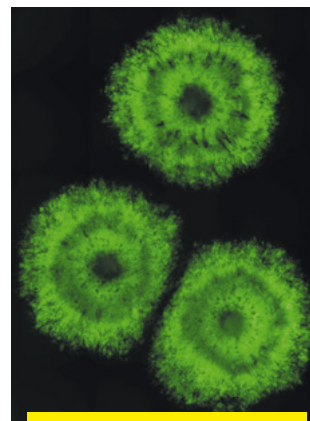
LÉSION MÉDULLAIRE

Des neurones
réparateurs

Pour 1 patient sur 5 atteint de paralysie après une lésion de la moelle épinière – le centre nerveux abrité dans la colonne vertébrale –, le plus difficile à supporter au quotidien sont les douleurs chroniques et la difficulté à contrôler sa vessie. Ces symptômes sont causés, en grande partie, par un défaut de neurones libérant du GABA dans la moelle

épine. Afin de corriger cet aspect, Arnold R. Kriegstein, du Centre de neurologie de l'université de Californie à San Francisco a mis au point une thérapie cellulaire très prometteuse. Après avoir obtenu des neurones immatures, in vitro, à partir de cellules embryonnaires humaines, il les a transplantés chez une souris ayant une moelle épinière récemment lésée. Six mois plus tard, les cellules nerveuses se sont différenciées en interneurons libérant du GABA tout en remontant la moelle épinière vers le site de la lésion. Grâce aux connexions qu'elles ont établies avec les circuits nerveux locaux, les souris

sont devenues moins sensibles à la douleur et leur capacité à uriner s'est nettement améliorée. Prochaine étape : répéter les expériences sur le modèle animal pour s'assurer de la sécurité de cette thérapie cellulaire. **J. P.**



© Cory Nicholas

📌 Précurseurs de neurones inhibiteurs immatures avant transplantation chez des souris lésées au niveau de la moelle épinière

❖ **GABA.** Molécule inhibitrice libérée par les neurones dans le cerveau et la moelle épinière

❖ **Interneurone.** Neurone qui établit des connexions avec le réseau afférent et efférent.

📄 T. Fandel, A. Trivedi, C. Nicholas *et al.* *Cell Stem Cell*, 10 septembre 2016
doi : 10.1016/j.stem.2016.08.020

JAPON

RÉCOMPENSE

Prix Nobel
pour le
recyclage

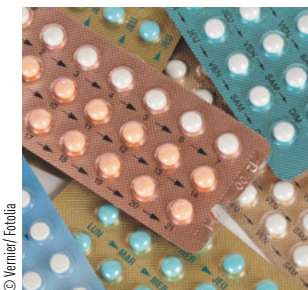
© Tokyo Institute of Technology

Cette année, l'Institut Karolinska a décerné le prix Nobel de physiologie ou médecine au Japonais

Yoshinori Ohsumi. Une récompense qui vient saluer les travaux du biologiste du *Tokyo Institute of Technology* sur l'autophagie. Ce mécanisme, au cours duquel les cellules dégradent et recyclent leurs composants, est fondamental à leur bon fonctionnement, et est impliqué dans de nombreuses pathologies en cas de dérèglement. **J. C.**

DANEMARK

CONTRACEPTION

Un risque de
dépression ?

© Vermeer/ Fotolia

Irritabilité, perte de libido... il est bien connu que les hormones féminines jouent un rôle dans les émotions. Partant de ce constat, Øjvind Lidegaard, de la faculté des sciences médicales et de la santé de Copenhague a enquêté sur le lien entre contraception hormonale et dépression. Pendant 14 ans, elle a suivi plus d'un million de Danoises, âgées de 15 à 34 ans et en bonne santé. Résultat ? Sans pouvoir encore parler de cause à effet, le recours aux hormones synthétiques est associé à un risque de dépression, qui diminue avec l'âge. En effet, les adolescentes prenant une pilule à base d'oestrogènes et de progestérone, ont 80 % plus de risques de se voir prescrire des antidépresseurs comparés à celles ne prenant pas la pilule. Avec une pilule faiblement dosée en progestérone, la probabilité augmente de 120 %. D'autres études sont nécessaires pour confirmer que la dépression est un effet indésirable de ce type de contraception. **J. P.**

📄 Ø. Lidegaard *et al.* *JAMA Psychiatry*, 28 septembre 2016, doi : 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387

CANCER

Sur les traces du mélanome métastatique

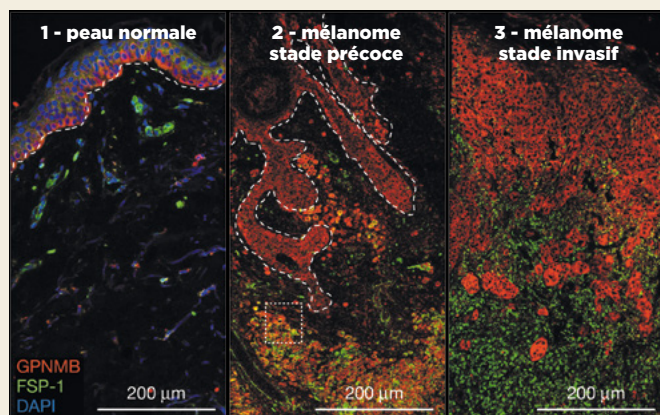


Le mélanome, qui touche les mélanocytes – des cellules de l'épiderme qui synthétisent le pigment de mélanine – est le cancer de la peau le plus agressif. Lorsqu'il évolue vers sa forme métastatique, il atteint le derme et notamment les fibroblastes, des cellules sécrétrices de collagène et de fibres élastiques, en contact avec les vaisseaux sanguins. Mais comment y parvient-il exactement ? C'est à cette question que l'équipe de Carmit Levy de l'université de Tel Aviv a répondu. En observant des échantillons de tissus humains et murins atteints de mélanome à différents stades, les chercheurs ont découvert que les méla-

nocytes tumoraux détournent l'usage de leurs vésicules. Alors que d'ordinaire ces dernières distribuent la mélanine à travers tout l'épiderme, en cas de mélanome, elles servent à envoyer, en éclaircur, un micro-ARN – miARN211 – vers les fibroblastes. Cette courte séquence d'ARN non codante, capable de contrôler l'expression de certains gènes, entraîne alors une cascade de réactions propices à la prolifération du mélanome dans le derme.

❗ **ARN.** Molécule issue de la transcription d'un gène et qui permet la synthèse d'une protéine.

© C. Levy et al. *Nature Cell Biology*, septembre 2016 ; 18 (9) : 1006-17



© Nature Cell Biology - 2016

⬆ Les vésicules (en rouge) des mélanocytes tumoraux se multiplient et envahissent le derme (sous la ligne en pointillé) pour délivrer leur micro-ARN aux fibroblastes (en vert).

LE POINT AVEC



© Inserm/Perick Delapierre

Caroline Robert

médecin dermatologue
Inserm/Gustave-Roussy

Science&Santé : Pourquoi le mélanome métastatique est-il le cancer de la peau le plus grave ?

Caroline Robert : Car c'est celui qui donne le plus fréquemment des métastases. Au départ, elles se développent le plus souvent dans les ganglions lymphatiques, puis peuvent toucher tous les organes. En grossissant et en se multipliant rapidement, les métastases

peuvent entraîner le décès des patients en seulement quelques mois. Heureusement, le pronostic s'est considérablement amélioré au cours des 5 dernières années, car les traitements sont aujourd'hui beaucoup plus efficaces, même si le mélanome métastatique reste une maladie très grave.

S&S : Quels sont les traitements pour lutter contre le mélanome métastatique à un stade avancé ?

Et les enjeux de la recherche ?

C. R. : Les traitements les plus efficaces sont les immunothérapies qui bloquent les freins de l'immunité. Des anticorps monoclonaux sont notamment utilisés pour stimuler le système immunitaire afin qu'il rejette des cellules cancéreuses. Cependant, ils sont toxiques et peuvent déclencher des effets secondaires auto-immuns (colites, hépatites). Les thérapies ciblées, des molécules qui ciblent spécifiquement une protéine ou un mécanisme en cause dans la tumeur, sont également très efficaces. Les enjeux de la recherche visent aujourd'hui à combiner ces deux stratégies de manière optimale, de façon simultanée ou séquentielle.

S&S : En quoi l'étude israélienne est-elle innovante ?

C. R. : Nous savions que les cellules tumo-

rales communiquaient entre elles et que ces communications étaient importantes pour les mécanismes qui conduisent au cancer. Ici, les auteurs démontrent, de manière inédite, une communication à double sens, en caractérisant bien le mécanisme sous-jacent. C'est le mélanocyte tumoral qui envoie un signal, via un micro-ARN contenu dans une vésicule, aux fibroblastes du derme sous-jacent, les transformant en fibroblastes cancéreux ou *Cancer-Associated-Fibroblasts* (CAF). Ces cellules, à leur tour, vont envoyer des signaux aux mélanocytes leur permettant de migrer et de devenir invasifs.

S&S : Quelles sont les perspectives thérapeutiques de cette découverte ?

C. R. : Elles sont prometteuses : nous pourrions imaginer pouvoir bloquer la progression tumorale à un stade très précoce si nous arrivions à interrompre ce dialogue intercellulaire nécessaire à l'invasion et la prolifération des cellules tumorales dans le derme. Mais d'autres études sont nécessaires pour y parvenir.

Julie Paysant

❗ **Anticorps monoclonaux.** Anticorps fabriqués en laboratoire et qui reconnaissent une seule et même partie d'un antigène.

Caroline Robert : unité 981 Inserm/Gustave-Roussy – Université Paris-Sud 11, Identification de nouvelles cibles thérapeutiques en cancérologie

Jessica Zucman-Rossi est avant tout chercheuse, mais elle garde l'âme d'un médecin. Son objectif : mettre au service des malades ses découvertes en matière de génomique des cancers du foie. Une aventure scientifique qui est loin d'être achevée.

JESSICA ZUCMAN-ROSSI

Une chercheuse à l'âme de médecin

Jessica Zucman-Rossi, experte en génomique des tumeurs du foie, vient de recevoir le prix Coups d'élan pour la recherche française décerné par la Fondation Bettencourt Schueller. Grâce à ce prix, destiné à améliorer les infrastructures et les conditions de travail des chercheurs en sciences de la vie, son équipe va déménager au Centre de recherche des Cordeliers à Paris, où elle va pouvoir continuer à étudier l'ensemble des gènes impliqués dans les tumeurs solides. Une aventure qui l'a séduite très tôt. « Au début des années 1980, en terminale, j'ai assisté, au Palais de la découverte, à une conférence de Bernard Dutrillaux, alors à l'Institut Curie, sur l'évolution génétique des espèces, se souvient-elle. J'avais trouvé ça fascinant. En sortant, je me suis dit : "c'est ce que je veux faire, de la génétique", mais je ne savais pas encore si ce serait en médecine ou en recherche. » Quelques mois plus tard, elle opte pour des études de médecine au cours desquelles elle se spécialise en cancérologie. Pour autant, elle n'oublie pas la génétique. Ainsi, « au début de mon internat, en 1987, j'ai fait un détour de six mois dans le laboratoire de Bernard Dutrillaux, mon premier mentor, au sein du groupe de Gilles Thomas, du Laboratoire de génétique des tumeurs du CNRS, qui deviendra mon deuxième mentor, » relate-t-elle. Dès lors, plus de doute sur son double choix de formation. « La génomique est une recherche sans a priori

qui permet de faire des découvertes inattendues », complète-t-elle.

Forte de ce constat, elle débute donc un DEA intitulé Bases fondamentales de l'oncogénèse dans cette même équipe, avec Olivier Delattre, son « troisième mentor ». Son sujet de recherche est l'identification et la caractérisation des gènes remaniés par translocation chromosomique – c'est-à-dire par l'échange de matériel génétique entre deux chromosomes – à l'origine du sarcome d'Ewing, un cancer des os, et de différentes tumeurs solides. Puis, comme de nombreux étudiants, elle prévoit d'achever sa thèse aux États-Unis. Mais, en 1992, ses recherches dans le sarcome d'Ewing aboutissent : « C'était la première fois que l'on identifiait les gènes remaniés, impliqués dans une tumeur solide chez l'Homme, précise-t-elle, ajoutant avec une pointe de regret, plus question de partir à l'étranger : j'avais des travaux à terminer. »

Durant 5 ans, elle mène donc de front son internat et sa thèse. « On m'a permis de "saucissonner" mon temps entre les deux, passant en gros une année à l'hôpital et six mois au laboratoire, explique-t-elle, ravie.

Jessica Zucman-Rossi : unité 1162 Inserm/Université Paris-13/Université Paris-Descartes – Université Paris-Diderot

Bernard Dutrillaux : CNRS UMR 7205

Olivier Delattre : unité 830 Inserm/Institut Curie – Université Paris-Descartes



C'était vraiment une période privilégiée où je n'ai pas eu à choisir ! » Période au terme de laquelle, en 1994, elle décroche ses deux doctorats. Ne pouvant néanmoins persister dans les deux voies, elle choisit la recherche et intègre l'Inserm. Elle y poursuit ses études sur la génomique mais elle passe au foie, un organe dont elle ne se détournera plus.

Le cancer du foie est l'un des cancers les plus agressifs. S'il se manifeste en majorité chez des personnes ayant une cirrhose ❗, chez environ 5 % des malades, il se développe alors que leur foie est sain. L'équipe de Jessica Zucman-Rossi tente ainsi d'identifier les origines environnementales et génétiques de l'apparition des tumeurs. À partir du début des années 2000, elle repère des mutations génétiques qui prédisposent au développement des tumeurs hépatiques. Un travail de fourmi d'autant plus complexe que *« lorsque nous avons débuté, c'était l'âge de pierre de la génétique. Il fallait plusieurs semaines pour séquencer un gène !*, raconte en riant la chercheuse. Or, notre discipline a connu une véritable révolution à partir de 2009 avec les nouvelles techniques de séquençage haut débit ❗. Et aujourd'hui, grâce au très haut débit, on séquence l'ensemble du génome seulement en quelques jours. »

Grâce à ce bond technologique, peuvent être identifiés des marqueurs génétiques qui doivent permettre d'améliorer le diagnostic, d'établir un pronostic de l'évolution de la maladie, d'adapter la prise en charge et les traitements et de développer de nouvelles thérapies ciblées. En résumé, *« ils contribuent à la médecine de précision*, complète la chercheuse qui a toujours sa casquette de médecin. *Par exemple, nous pouvons déterminer l'agressivité du cancer et ainsi adapter le choix du traitement. Par ailleurs, nous avons établi une classification moléculaire qui permet de discriminer les tumeurs malignes et les bénignes dans divers organes.* » En effet, comme elle tient à le préciser, *« si mon domaine de prédilection est le foie, mon équipe étudie également les cancers du rein et du mésothélium ❗ »*. Et, en janvier 2019, ce sont bien les 35 chercheurs et tous ces projets qui vont déménager au Centre de recherche des Cordeliers où ils disposeront d'un laboratoire flambant neuf de 320m² financé grâce au prix de la Fondation Bettencourt Schueller. Quant à Jessica Zucman-Rossi, elle devrait alors prendre la direction scientifique du centre. Son objectif : impulser de nouvelles thématiques de recherche pour de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Un nouveau défi s'offre donc à elle, dont l'agenda est déjà bien rempli. *« Aujourd'hui, je voyage beaucoup à l'étranger pour des conférences, des cours, dans le cadre de collaborations. C'est un peu un post-doc sur le tard [à 52 ans, ndlr.], explique-t-elle, faisant référence à son rendez-vous manqué avec les États-Unis. Par ailleurs, en 2015, j'ai présidé la commission scientifique spécialisée de l'Inserm Génétique, épigénétique et cancérologie chargée notamment d'aider les chercheurs en difficulté et les jeunes à démarrer leur projet. Or je tiens beaucoup à ce type de mission, de même qu'au laboratoire j'assume le rôle de mentor comme d'autres l'ont fait avec moi, car c'est grâce à eux que l'on devient chercheurs. »*

Avec un tel rythme, on s'interroge : existe-t-il une vie hors des laboratoires ? *« Bien sûr ! Il y a le bateau, le ski, la lecture et la famille qui est très importante. J'ai des enfants formidables : Simon, 19 ans, est passionné par la voile, Clara, 20 ans, est en deuxième année de médecine, répond-elle enjouée. Et puis, heureusement, il y a mon mari qui me soutient depuis toujours ! »* Un soutien sans faille grâce auquel elle pourra continuer l'aventure de la génomique *« au moins encore une dizaine d'années »*, estime-t-elle.

Françoise Dupuy Maury

❗ **Cirrhose.** Maladie du foie qui aboutit progressivement à la destruction totale de ses cellules.

❗ **Séquençage haut débit.** Technique qui permet de déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné de façon rapide.

❗ **Mésotélium.** Membrane qui tapisse l'intérieur du thorax, de l'abdomen et du péricarde, l'espace qui entoure le cœur.

DATES CLÉS

1992. Clonage de la translocation chromosomique des tumeurs d'Ewing

1994. Docteur en médecine et en cancérologie

1996. Chargée de recherche à l'Inserm

2004. Directrice de recherche à l'Inserm

Depuis 2007. Directrice de l'unité de recherche Inserm 674 puis 1162

Depuis 2009. PU-PH d'oncologie AP-HP HEGP

2012. Prix Recherche Inserm

LES LAURIERS

Patrick Legembre

Ruban Rose Avenir

L'association Le cancer du sein a décerné le Ruban Rose Avenir à Patrick Legembre, directeur de l'équipe *Oncogenesis Stress Signaling* (Inserm/Univ. Rennes 1/ Centre Eugène-Marquis). Doté de 60 000 euros, le prix récompense ses travaux sur le rôle de la molécule CD95L, présente à la surface de certains lymphocytes dans le très agressif cancer du sein dit triple négatif.

Olivier Delattre

Prix Léopold Griffuel

Olivier Delattre (unité 830 Inserm/Institut Curie – Univ. Paris-Descartes) a reçu le prix Léopold Griffuel de recherche fondamentale. Décerné par la Fondation ARC, et doté de 150 000 euros, il couronne ses travaux pionniers sur l'identification et la caractérisation d'altérations génétiques de tumeurs solides de l'enfant.

Jean-Luc Puel

Agir pour l'audition

Pour sa première édition, l'association Agir pour l'audition a attribué son Grand Prix Scientifique, doté de 100 000 euros à Jean-Luc Puel (unité 1051 Inserm – Univ. Montpellier 1, Institut des neurosciences de Montpellier). Précurseur de la pharmacologie de la synapse de la cochlée, il a consacré sa carrière au développement de thérapies pour lutter contre la déficience auditive.

Thierry Galli, directeur du Centre de psychiatrie et neurosciences de Paris, vient lui aussi de recevoir le prix Coups d'élan pour la recherche française décerné par la Fondation Bettencourt Schueller. Ce spécialiste de la sécrétion des messages chimiques neuronaux revient sur sa découverte d'un mécanisme similaire dans d'autres cellules de notre organisme.

De 1992 à 1995, j'étais en post-doctorat dans le laboratoire de Pietro de Camilli, de l'École de médecine de l'Université de Yale aux États-Unis. C'était l'époque où aboutissaient les travaux de James Rothman, prix Nobel de médecine en 2013, sur les protéines SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor*). Ces protéines, situées au niveau des membranes des neurones, contribuent à la sécrétion des messagers chimiques qui permettent la communication entre eux et la transmission de l'influx nerveux. En outre, plusieurs laboratoires utilisaient les toxines botulique et tétanique qui « détruisent » ces protéines dans les neurones. Enfin, nous savions qu'il existait des homologues aux SNARE dans d'autres cellules, mais sans connaître leur rôle. Pour découvrir celui-ci, j'ai alors travaillé sur des cellules non neuronales qui sécrètent notamment de la transferrine, une protéine qui véhicule le fer dans le sang. J'ai ainsi fait pénétrer de la toxine tétanique dans des cellules qui renfermaient de la transferrine radioactive. Or, dès que j'ai vu les niveaux très bas de radioactivité que nous obtenions, j'ai su que la transferrine restait bloquée car les SNARE avaient été détruites par la toxine. Ces protéines étaient donc aussi impliquées dans les phénomènes sécrétoires, en dehors du système nerveux. Autrement dit, il existait un mécanisme moléculaire universel pour les sécrétions cellulaires, par exemple d'hormones, d'enzymes, de neurotransmetteurs... et qui permettent notamment aux cellules de communiquer ou d'activer des

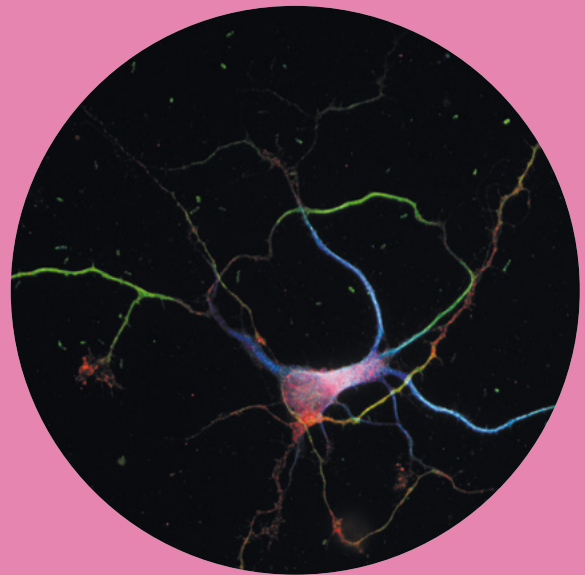
« Il existait un mécanisme moléculaire universel pour les sécrétions cellulaires »



© Inserm/François Guénét

Thierry Galli

unité 894 Inserm - Université Paris-Descartes, directeur adjoint de l'institut thématique Biologie cellulaire, développement et évolution



© Inserm/Andréa Bungu

↑ Neurone de rat avec, en rouge, la mise en évidence des protéines SNARE

réactions chimiques. De fait, l'article publié en 1994 dans *Journal of Cell Biology* est encore cité aujourd'hui. Et c'est aussi à cette époque que j'ai commencé à collaborer avec Heiner Neimann, alors à Hanovre en Allemagne. Il avait une intuition incroyable. Mais ce n'est qu'après son décès, qu'avec son successeur Thomas Binz, nous avons réussi à produire par génie génétique des toxines qui ciblent des SNARE que les toxines sauvages

ne ciblent pas, afin de bloquer divers messagers cellulaires. D'ores et déjà, la toxine botulique A est prescrite pour bloquer des sécrétions pathologiques dans une cinquantaine de maladies neurologiques, et je pense qu'un jour des toxines, naturelles ou bricolées, seront utilisées pour d'autres pathologies comme des cancers, mais la route est encore longue. Il faut donc persévérer !

Propos recueillis par Françoise Dupuy Maury

⚡ **Toxine botulique.** Toxine sécrétée par la bactérie responsable du botulisme, *Clostridium botulinum*

⚡ **Toxine tétanique.** Toxine sécrétée par la bactérie responsable du tétanos, *Clostridium tetani*

LE CHEVAL DE TROIE DE L'IMMUNITÉ

En étudiant une protéine impliquée dans l'immunité, **Matteo Gentili** vient de découvrir comment les virus transportent leur propre bourreau d'une cellule infectée à ses voisines saines. Des travaux salués par un Prix de l'Académie des sciences.

**Matteo
Gentili**

unité 932 Inserm/
Institut Curie,
Université Paris-Descartes

Originaire d'Italie, c'est grâce à une bourse européenne Leonardo que Matteo Gentili est arrivé en 2013, dans le laboratoire de **Nicolas Manel** à l'Institut Curie à Paris.

Aujourd'hui, il y débute sa quatrième année de doctorat et vient de recevoir le Prix de l'Académie des sciences Grandes avancées françaises en biologie. « *Mon sujet de prédilection est la protéine cGAS (Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase) qui est se trouve dans le cytosol, le liquide contenu dans nos cellules et composé en majorité d'eau, précise-t-il. En présence de virus, cette enzyme produit un deuxième messenger, cGAMP (Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate), qui active une voie de défense anti-virale dans la cellule infectée, mais aussi dans les voisines qui ne sont pas encore "malades".* » Or, le chercheur vient de montrer d'où vient cette protection. Quand un virus se multiplie dans une cellule, il encapsule un peu de

cytosol qui contient aussi cGAMP. Puis, quand les particules virales ainsi formées infectent une nouvelle cellule, elles y relâchent cGAMP qui active tout de suite les défenses anti-virales. « *Le virus agit donc comme un cheval de Troie, et il pourrait servir de vaccination, notamment contre les cancers* », se réjouit Matteo Gentili qui étudie désormais un autre rôle de cGAS. Avec **Matthieu Piel** également à l'Institut Curie, il tente désormais de comprendre pourquoi la protéine est recrutée quand les noyaux des cellules se cassent et qu'elles deviennent cancéreuses, puis qu'elles migrent sous forme de métastases. Un projet qu'il devrait achever ailleurs qu'en France. « *En effet, je cherche un laboratoire aux États-Unis ou en Europe pour la prochaine étape de ma carrière, confie-t-il, enthousiaste. Et ce n'est pas simple, mais le Prix de l'Académie des sciences devrait m'aider, en plus, bien sûr, d'être une reconnaissance de mes travaux.* »

Françoise Dupuy Maury

Programme Leonardo. Programme européen qui permet à un étudiant de recevoir une bourse pour faire un stage dans une entreprise ou un laboratoire à l'étranger.

Nicolas Manel : unité 932 Inserm/Institut Curie, Université Paris-Descartes

Matthieu Piel : CNRS UMR 144/Institut Curie



GRAND ANGLE

TESTS GÉNÉTIQUES

Faut-il tout prédire ?

Dossier réalisé par
Alice Bomboy

Les gènes ne sont pas visibles à l'œil nu et, pourtant, ce sont eux qui dictent en partie ce que nous sommes : la couleur de nos cheveux, notre taille, les risques que nous avons de souffrir de certaines maladies. Parce que les gènes renferment des informations si précieuses, les scientifiques s'y intéressent depuis longtemps.

Ils essaient notamment de décrypter leur langage, histoire de savoir ce que chacun d'entre eux gouverne. Faire parler les gènes, c'est ainsi tout l'enjeu des tests génétiques ! Leur but ? Déceler des particularités qui pourraient aider à diagnostiquer une maladie existante, à adapter un traitement ou même à prédire le risque de développer une pathologie dans le futur.

Ce gène-là est-il responsable de notre pilosité ? Celui-ci de la couleur de notre peau ? Agite-t-il tout seul pour déterminer ce caractère ou de concert avec d'autres gènes ? Certains gènes peuvent-ils prendre des formes anormales, causant du même coup des pathologies ? Pourrait-on prédire la survenue prochaine d'une maladie en regardant comment sont constitués nos gènes ? Ces questions recèlent l'essence même des tests génétiques. Pour bien comprendre, une plongée dans l'univers de la génétique s'impose. Pour cela, rien de mieux que le projet Génome humain, un des plus ambitieux programmes scientifiques jamais menés au monde. Lancé en 1990, il avait pour but de réaliser le séquençage complet du génome de l'homme, soit de déterminer l'enchaînement des nucléotides, les molécules à la base de notre ADN. Celui-ci se trouve à l'intérieur de chacune de nos 70 000 milliards de cellules. Cette molécule biologique, qui se présente sous la forme de deux brins enroulés l'un autour de l'autre pour former une

double hélice, contient une précieuse information : le mode d'emploi qui permet à un individu de se développer, de fonctionner et même de se reproduire ! Le fameux génome, c'est-à-dire l'ensemble des gènes propres à chacun d'entre nous, c'est lui. Mis bout à bout, l'ADN contenu dans une seule de nos cellules s'étalerait sur deux mètres de long ! C'est ce long ruban que les scientifiques du consortium international du projet Génome humain ont passé au peigne fin. En 2003, treize ans après avoir débuté ce travail titanesque, ils ont rendu leurs premiers résultats. « Depuis, nous savons que notre ADN contient 20 000 à 25 000 fractions bien spécifiques : nos gènes », rappelle **François Eisinger**, médecin à l'Institut Paoli-Calmettes, chercheur spécialiste de la prévention et du dépistage des cancers au Sesstim, à Marseille, et membre du comité d'éthique de l'Inserm. Pour les scientifiques impliqués, dont les français du Genoscope (le centre national de séquençage), c'était une réussite. Pour ceux qui voulaient identifier les origines génétiques de certaines maladies, l'immense travail de fouilles pour com-

prendre ces milliers de gènes ne faisait que commencer !

Les tests génétiques... avant les gènes !

Et les tests génétiques dans tout ça ? Les curiosités de l'histoire veulent que le tout premier ait été développé au début des années 1960 : « Soit bien avant que l'ADN ait été séquencé ou qu'on soit capable de nommer les gènes mis en cause dans certaines pathologies ! Ce test visait – et vise toujours – à diagnostiquer, chez les nouveau-nés, la *phénylcétonurie*, une maladie du métabolisme entraînant une déficience intellectuelle grave », raconte François Eisinger. Mis au point par l'Américain Robert Guthrie, il consiste à prélever une goutte de sang au talon du bébé et à l'analyser. À cette époque,

les scientifiques ne savaient pas que le gène PAH (pour phénylalanine hydroxylase) était impliqué dans le développement de cette

maladie. Mais ils avaient compris que le fonctionnement anormal de ce gène encore inconnu se traduisait par un défaut de sécrétion de la phénylalanine hydroxylase. Le rôle de cette enzyme ? Dégrader la phénylalanine, un acide aminé :: précurseur de molécules essentielles au bon fonctionnement de l'organisme. Sans cette enzyme, la phénylalanine s'accumule dans le sang puis le cerveau, ce qui cause des troubles du développement mental : ainsi, pour détecter la maladie, on évalue la concentration sanguine de phénylalanine hydroxylase. Aujourd'hui, certains tests génétiques utilisent toujours ce principe : puisque le rôle d'un gène est de paramétrer la synthèse de protéines, alors on peut savoir si un gène fonctionne correctement en regardant si les molécules dont il est censé guider la production sont présentes en quantité normale dans notre organisme. Mais les spécialistes savent aussi analyser, en plus des produits d'un gène, le gène lui-même ! Ils peuvent « lire » notre ADN et,

« Notre ADN contient 20 000 à 25 000 gènes »

⬇ Réalisé depuis plus de quarante ans, le test de Guthrie permet de dépister de graves maladies.



:: **Acide aminé.** Élément de base constituant les protéines

François Eisinger : unité 912 Inserm/IRD – Aix-Marseille Université, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (Sesstim), Cancer, biomédecine et société (CanBioS)

© Phanie/Garo

ce faisant, sont capables de dire en quels endroits le génome d'une personne diffère de celui d'une autre. Ces changements dans la séquence de l'ADN ont un nom : ce sont des variants. 99,9 % du génome est en fait identique d'un individu à l'autre et seul 0,1 % de celui-ci comporte des variations. « Ces variants sont à la base de notre polymorphisme. Ils définissent les traits propres à chaque individu et expliquent que nous sommes tous différents du fait de la coexistence au sein d'une même population de plusieurs versions d'un même gène », explique **Catherine Bourgain***, sociologue généticienne au Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale et société, à Villejuif. La couleur des yeux est, par exemple, guidée par l'expression des variants des gènes liés à ce trait.

Les laboratoires français
ont développé des tests
diagnostiques pour

1 531
maladies
différentes

Au cœur des tests, les variants

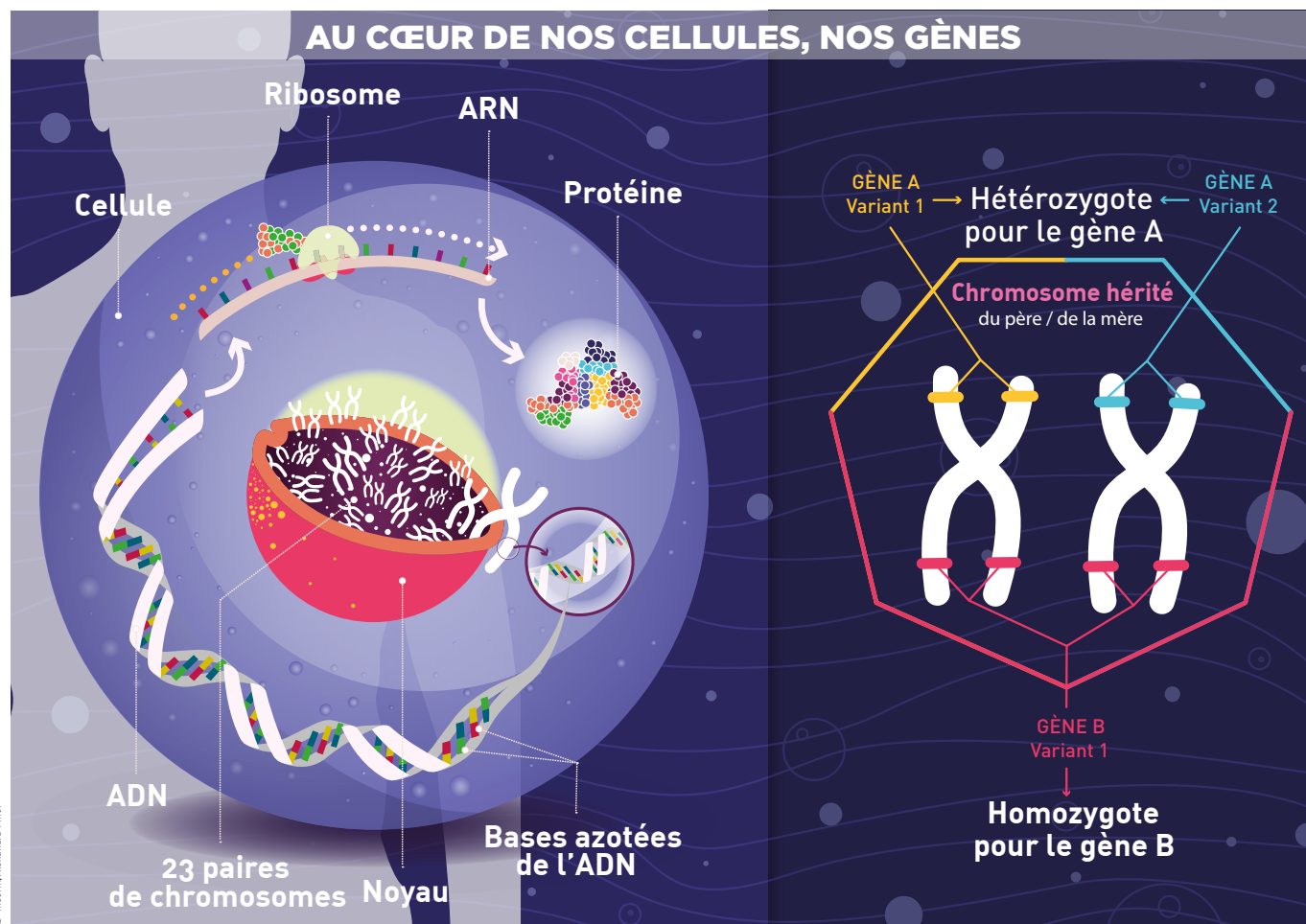
Qu'en est-il dans le cas des maladies ? C'est en étudiant la fréquence de tel ou tel variant dans un échantillon de patients, puis en comparant celle-ci à la fréquence

dans un échantillon de personnes saines que les scientifiques parviennent à dire si un variant a de fortes chances ou non d'être associé à une maladie : *in fine*, ils calculent un risque de développer celle-ci. « C'est un travail très complexe. Même dans le cas de maladies monogéniques, où nous n'avons qu'un seul gène à étudier, ce dernier peut présenter des centaines, voire des milliers de variants ! Parmi eux, lesquels sont liés à un risque de développer la pathologie, lesquels ne le sont pas ? Le processus est long d'un point de vue scientifique et difficile à comprendre pour les patients : d'une part, les variants responsables d'une

Catherine Bourgain : unité 988 Inserm/CNRS/Université Paris-Descartes – EHESS, CERMES 3

* Voir S&S n° 13, Bloc-notes « ADN superstar ou superflic », p. 46

AU CŒUR DE NOS CELLULES, NOS GÈNES



© Inserm/Alexandra Pirci

① Chacune de nos cellules renferme 23 paires de chromosomes. Composés d'une double hélice d'ADN, ils sont porteurs de nos 20 à 25 000 gènes. Une fois l'ADN double-brin copié en ARN simple brin, le ribosome – un complexe moléculaire – lit les informations codées par le gène et produit la protéine correspondante.

① Chez toute personne, pour chaque paire de chromosomes, les gènes présents peuvent exister sous une seule version (= variant) ou deux. Dans le premier cas, on parle d'homozygotie, dans le second, d'hétérozygotie.

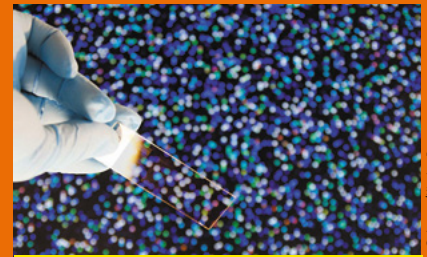
maladie ne nous “sautent” pas aux yeux dès qu’une analyse commence, et, d’autre part, nous ne savons pas toujours nous prononcer sur l’implication d’un variant inhabituel que nous aurions découvert », explique **Laurent Villard**, neurogénétiicien dans l’unité marseillaise Génétique médicale et génomique fonctionnelle. La présence d’un variant plutôt qu’un autre n’est en effet pas forcément synonyme de maladie. Parfois, certains variants inhabituels n’ont même aucun impact !

« Les gènes ne font pas tout : ils sont “nécessaires mais pas suffisants” au déclenchement d’une maladie »

« Ces tests génétiques sont dans certains cas essentiels mais il ne suffit pas de prendre leurs résultats au pied de la lettre, confirme Catherine Bourgain. Reprenons le cas des maladies monogéniques, pour lesquelles on a identifié un gène et un seul très prédictif de leur développement. Et bien il existe quand même des porteurs du gène muté qui ne déclarent jamais la maladie en question ! Dans un registre proche, prenez la maladie coeliaque, une pathologie chronique de l’intestin déclenché par l’ingestion de gluten. 80 % des malades présentent un certain variant... Mais celui-ci a aussi été retrouvé chez des personnes

Comment repérer un variant ?

Une des techniques utilisées est celle des puces à ADN, qui repose sur le principe d’appariement des bases sur le double brin d’ADN. Ces bases, qui sont des composés organiques azotés, peuvent être considérées comme les briques unitaires de notre génome. Particularités : elles sont complémentaires deux à deux : quand la thymine, une des quatre bases, est présente sur un des double-brins, elle est associée à l’adénine (une autre des quatre bases), sur l’autre brin. Il en est de même pour l’association entre la cytosine et la guanine, les deux autres bases. Dans ces conditions, le but d’une puce est d’aider à repérer des variants présents sur l’ADN de notre génome, c’est-à-dire des séquences données de bases azotées. La puce présente ainsi un simple brin d’ADN constitué des bases azotées complémentaires du gène étudié mais surtout d’un variant particulier recherché. Après avoir séparé les deux brins de l’ADN à étudier et les avoir rendus fluorescents, ceux-ci sont mis en contact avec la puce : si le variant est présent, il va s’apparier – suivant le principe de complémentarité des bases – à la puce. Il suffit alors aux scientifiques de regarder où la séquence fluorescente s’est attachée sur la puce pour identifier le variant présent dans notre génome.



© Inserm/Nicolas Degaque

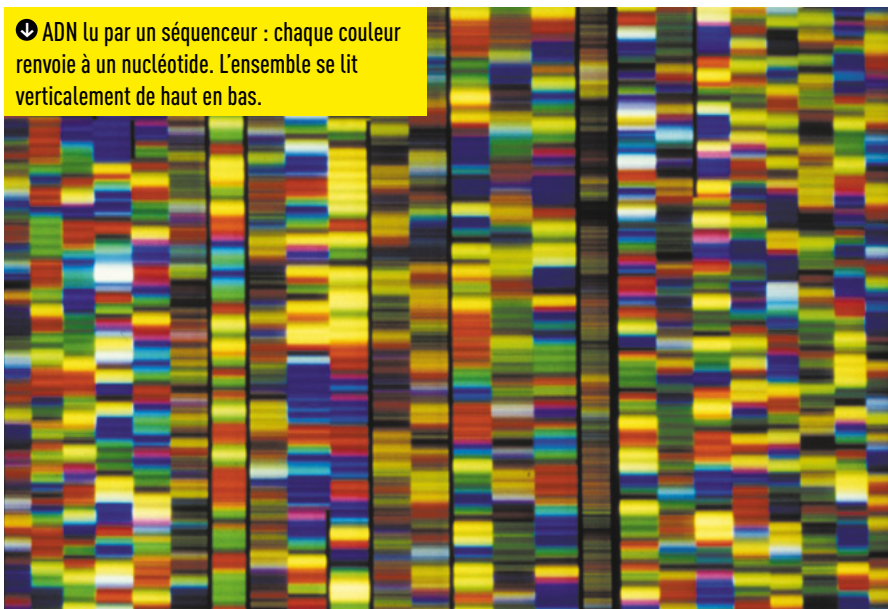
↑ Les puces à ADN permettent d’analyser le niveau d’expression des gènes dans la cellule.

qui ne sont pas du tout atteintes ! Nous voyons bien que les gènes ne font pas tout : dans de très nombreux cas, on dit qu’ils sont “nécessaires mais pas suffisants” au déclenchement d’une maladie. » Les tests génétiques visent donc à mettre le doigt sur ces variants de la molécule d’ADN. Dans certains cas, ils permettent aussi de dépister des anomalies concernant le nombre ou la forme des chromosomes.

Des tests pour diagnostiquer

Mais au fait, dans quelles situations prescrit-on un test génétique ? Les tests dits diagnostiques, qui permettent de rechercher les causes d’une maladie, sont les plus pratiques. « Ils sont effectués en cas de symptôme pouvant évoquer une maladie génétique. Ils ne sont, cependant, jamais les seuls à servir au diagnostic et sont souvent associés à des examens complémentaires : ils ne sont qu’un outil parmi d’autres. Mais une fois pratiqués, ils mettent généralement fin à l’errance diagnostique », explique François Eisinger. Ces tests sont tout particulièrement adaptés aux maladies monogéniques, liées à des anomalies qui affectent un seul gène. C’est le cas de la mucoviscidose. Chaque année, 200 enfants naissent avec cette pathologie en France. En cause : une mutation sur le chromosome 7, qui entraîne un dysfonctionnement de la protéine CFTR (pour *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) présente dans la membrane cellulaire de plusieurs muqueuses. Conséquence : une diminution de l’eau excrétée au niveau des muqueuses et un épaississement du mucus qui les recouvre,

↓ ADN lu par un séquenceur : chaque couleur renvoie à un nucléotide. L’ensemble se lit verticalement de haut en bas.



© Inserm/Bertrand Jordan

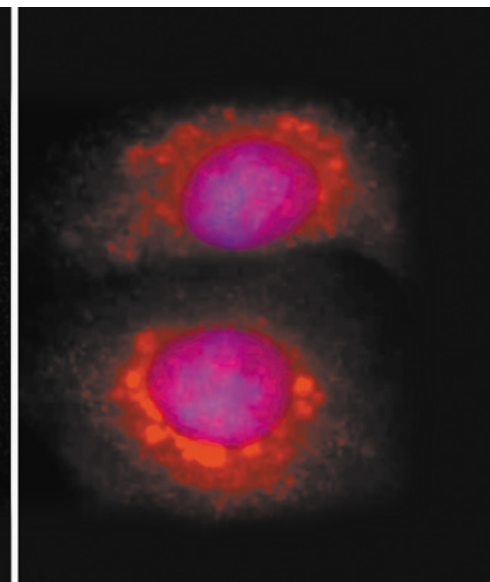
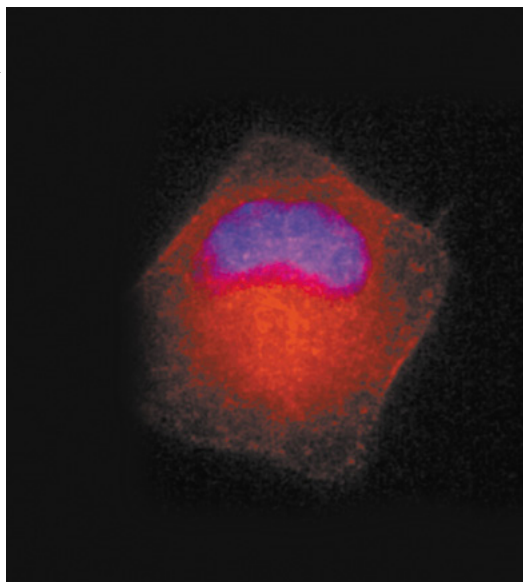
ce qui handicape les fonctions digestives et respiratoires. Lorsqu'un test diagnostique est pratiqué, il s'intéresse bien évidemment au gène *CFTR*. Celui-ci peut être porteur de très nombreuses mutations : nous en connaissons aujourd'hui déjà 2000, parmi lesquelles celle baptisée Delta F508 prédomine. Le but du test : identifier précisément la mutation en cause. « *Avant d'envisager de traiter une maladie, il faut savoir de quoi on parle, c'est un préalable essentiel. Les tests génétiques permettent non seulement de diagnostiquer certaines maladies mais aussi, dans certains cas, de savoir à quelle forme – due à telle mutation plutôt qu'à telle autre – nous avons affaire et ainsi à adapter les traitements* », explique **Perrine Malzac**, praticienne hospitalière en génétique et coordonnatrice de l'Espace Éthique Méditerranéen, à Marseille.

Autre maladie monogénique dont le diagnostic peut être posé grâce à un test : l'hémochromatose. Largement méconnue, c'est pourtant la maladie génétique la plus fréquente en France : elle affecte une personne sur 300 ! Ses symptômes : fatigue, douleurs articulaires, teint gris. Elle est liée à un excès de fer dans l'organisme et entraîne des complications telles que cirrhose, diabète ou troubles cardiaques, qui évoluent défavorablement avec le temps. 90 % des cas d'hémochromatose sont liés à une mutation bien particulière du gène *HFE* qui entraîne un métabolisme délétère du fer. Là encore, mener un test a un intérêt évident : des traitements existent et permettent de corriger efficacement le stockage de fer excessif dans l'organisme. « *De façon générale, ces diagnostics offerts par les tests génétiques ont plus particulièrement transformé la médecine des maladies rares, lesquelles affectent moins d'une personne sur 2000. Nous pouvons désormais mieux orienter les patients, les accompagner, limiter aussi plus efficacement les dégâts de certaines pathologies. Certes, nous ne parvenons pas toujours à tout soigner, mais nous donnons au moins aux patients des causes à leurs maux. C'est important d'un point de vue psychologique mais aussi pour qu'ils aient accès à des aides conditionnées par la reconnaissance de leur maladie.* »

Dépister les enfants à naître

Les tests diagnostiques peuvent également être pratiqués chez des fœtus, avant même

© Inserm/Pascal Tourné



➔ Marquage par immunofluorescence de la protéine CFTR (en rouge) dans des cellules épithéliales alvéolaires humaines. À gauche : la protéine CFTR est normale et visible en bordure de la cellule (rouge un peu plus dense). À droite : la protéine CFTR mutée, responsable de la mucoviscidose, est visible uniquement autour du noyau (bleu) dans le réticulum endoplasmique.

la naissance. « *Ces tests dits prénataux sont généralement proposés quand une grossesse est déjà en cours mais qu'une anomalie génétique a été identifiée chez un des parents ou les deux, et qu'ils sont*

En France, le diagnostic
préimplantatoire concerne

175
maladies

susceptibles de la transmettre à leur descendance », explique **Michel Favre**, ancien directeur de recherche à l'Inserm. De tels examens interviennent aussi quand le développement fœtal semble anormal : c'est le cas avec la trisomie 21 ou syndrome de Down, une maladie congénitale liée à la présence d'un troisième chromosome dans la 21^e paire du génome. Le dépistage prénatal de la trisomie 21 est normalement mené au travers d'un dosage de marqueurs maternels via un examen du sang, une échographie fœtale et la prise en compte de l'âge de la future mère. Dans certains cas, les données fournies par ces trois pre-

miers paramètres conduisent à réaliser une amniocentèse, soit le prélèvement du liquide amniotique – dans lequel baigne le fœtus pendant la grossesse – avec une seringue afin d'analyser les cellules fœtales et leur contenu chromosomique. Bien que performant, ce geste, invasif, n'est pas anodin et peut entraîner des fausses couches... Mais les scientifiques savent désormais retrouver dans le sang maternel des fragments d'ADN du placenta, un tissu qui a des origines communes avec le fœtus et qui partage donc avec lui les mêmes caractéristiques génétiques. Ce qui a donné naissance à un choix alternatif à l'amniocentèse : une simple prise de sang de la mère à la dixième semaine de grossesse. Si le dépistage de la trisomie 21 par cette méthode reste encore peu pratiqué – mais devrait rapidement progresser – prélever le sang de la mère pour analyser l'ADN fœtal est en revanche déjà routinier dans au moins

❖ **Maladie congénitale.** Maladie présente à la naissance

Perrine Malzac : UMR 7268 CNRS/Aix-Marseille Université/EFS, Anthropologie bioculturelle, Droit, Éthique & Santé

Michel Favre : ancien directeur de recherche Inserm et chef de l'unité Génétique, papillomavirus et cancer humain à l'Institut Pasteur de Paris, président de l'association Pro Aid Autisme

M. E. Norton *et al.* *NEJM*, 24 décembre 2015 ; 373 (26) : 2581-2

deux situations : la détermination du sexe de l'enfant, quand il y a un risque de maladies associées au chromosome X, ainsi que celle du rhésus $\ddagger$ du fœtus car un risque d'incompatibilité fœtale peut exister entre la mère et son enfant lorsque le rhésus de la mère est négatif.

Autre pathologie concernée par les diagnostics prénataux : les épilepsies néonatales sévères (on parle aussi d'encéphalopathie épileptique précoce), qui surviennent dans les premiers jours de vie des nouveau-nés et peuvent conduire, dans les cas les plus sévères, au décès de l'enfant. Ces manifestations peuvent avoir plusieurs origines : un accident survenu au moment de la naissance, une malformation cérébrale mais aussi des mutations génétiques, qui sont seulement suspectées une fois que les autres causes ont été éliminées. S'il existe plusieurs traitements disponibles pour traiter les épilepsies en général, les médecins ne disposent cependant pas à ce jour de thérapies efficaces qui ciblent les maladies provoquées par des mutations dans la cinquantaine de gènes

260 maladies

sont concernées
par les diagnostics prénataux

susceptibles de provoquer une encéphalopathie épileptique précoce. Les tests génétiques, dans ce contexte, sont proposés aux parents dont un enfant aurait déjà été victime d'épilepsie génétique néonatale, et qui auraient un projet de grossesse ou attendraient déjà un autre enfant. « Notre rôle est d'alors de délivrer aux prescripteurs et aux parents une information éclairée et de permettre, avec le consentement parental, d'éventuels tests sur le fœtus en cours de

développement. Si nous découvrons la même mutation, une interruption médicale de grossesse peut être envisagée », explique Laurent Villard.

Les tests génétiques intéressent aussi des maladies comme l'autisme.

« Attention cependant, je ne connais pas un test génétique qui permettrait de prédire l'autisme dans la population générale ! Des start-up l'ont annoncé par le passé, mais nous attendons toujours un tel test... », avertit Michel Favre, aussi président de l'association Pro Aid Autisme, qui vise à créer des structures d'accueil et d'éducation adaptées aux personnes atteintes d'autisme. Il n'existe en fait qu'une minorité de cas où une cause monogénique serait associée à ce trouble. À ce jour, les scientifiques ont identifié toute une série de mutations liées à cette maladie, mais chacune d'entre elles reste très rare : elles ne concernent parfois qu'un seul patient, tout au plus quelques-uns. Mais même dans ces cas, avoir connaissance de l'existence de cette mutation a un réel intérêt. « Pour un couple qui a déjà eu un enfant atteint d'autisme, mettre le doigt sur une mutation génétique potentiellement liée à la maladie permet de savoir, grâce à un test prénatal, si les enfants à venir sont porteurs ou non de cette même mutation. Et ainsi connaître le risque de développer la maladie. Il faut savoir que ces tests prénataux restent tout à fait exceptionnels et ne sont pas proposés systématiquement », explique Michel Favre.

Autre intérêt de ces tests : assurer un meilleur suivi des enfants chez qui une mutation est détectée, afin de contrecarrer au mieux et le plus tôt possible le développement des troubles autistiques.

Quid des couples qui se savent porteur d'une maladie génétique grave avant même la grossesse et veulent éviter la transmission à leur descendance ? Ils peuvent avoir recours à un test de diagnostic pré-implantatoire (DPI), lequel consiste à analyser le génome d'embryons conçus par fécondation in vitro, à rechercher l'anomalie génétique en question et à implanter seulement les embryons « sains » dans l'utérus de la mère. Pour des raisons éthiques – et éviter un glissement vers une forme d'eugénisme $\ddagger$ –, toutes les pathologies ne sont pas éligibles à ces tests pré-

« Ces tests prénataux restent tout à fait exceptionnels et ne sont pas proposés systématiquement »

implantatoires : il faut que la maladie soit grave et incurable et présente un risque élevé de transmission de 25 à 50 %. Des dizaines de maladies répondent à ces critères, comme la mucoviscidose, la thalassémie, un ensemble de maladies du sang héréditaires caractérisées par un défaut de fabrication de l'hémoglobine $\ddagger$, ou encore la dystrophie musculaire des ceintures, une maladie génétique qui touche les muscles de la ceinture pelvienne (au niveau du bassin) ou de la ceinture scapulaire (au niveau des pectoraux). En 2014, 645 couples ont été éligibles à un diagnostic préimplantatoire et 135 enfants sont nés de la sélection d'embryons sains. La

Héréditaire, génétique, familiale : c'est quoi la différence ?

Une maladie est dite génétique lorsqu'elle est causée par une ou plusieurs anomalies sur un ou plusieurs chromosomes entraînant un défaut de fonctionnement de certaines cellules. Toutes les maladies génétiques ne sont pas héréditaires, c'est-à-dire transmissibles à la descendance, car la mutation en cause n'est pas forcément présente dans les cellules à l'origine des ovocytes et spermatozoïdes, les cellules reproductrices, par lesquelles l'information génétique est transmise. En revanche, toutes les maladies héréditaires sont de fait génétiques ! Une maladie familiale est simplement une pathologie qui touche plusieurs membres d'une même famille.



$\ddagger$ **Rhésus.** Molécule à la surface des globules rouges qui définit un groupe sanguin.

$\ddagger$ **Eugénisme.** Théorie cherchant à opérer une sélection sur les collectivités humaines à partir des lois de la génétique

$\ddagger$ **Hémoglobine.** Protéine contenant du fer et présente dans le sang au sein des globules rouges, et qui a pour fonction de transporter le dioxygène depuis les poumons vers le reste de l'organisme.



↑ Grâce aux tests, le généticien va pouvoir établir les probabilités d'un couple de transmettre une maladie génétique déterminée à un futur enfant.

© Fotolia/Stockphoto

tuelles ne fonctionnent pas : il faut innover. C'est le but que s'est fixé l'équipe de **Christophe Le Tourneau**, oncologue médical et responsable des essais précoces à l'Institut Curie. En 2012, les scientifiques ont lancé SHIVA, le premier essai clinique uniquement basé sur le profil biologique des tumeurs et non pas sur leur localisation. « *Un dogme persiste selon lequel il faut traiter les tumeurs en fonction de l'organe où elles sont situées. Avec SHIVA, nous avons ouvert une autre porte : si une thérapie est efficace contre un type de cancer, quel qu'il soit, pourquoi ne le serait-elle pas pour d'autres cancers dont les tumeurs comportent la même anomalie moléculaire ?* », explique le chercheur. Le principe de cet essai est simple : plutôt que de rechercher les anomalies liées à la localisation de la tumeur initiale, comme les mutations du récepteur de l'EGF (pour *Epidermal Growth Factor*) dans le cas de certains cancers du poumon, la quête s'étend désormais à toutes les anomalies pour lesquelles des thérapies ciblées** sont déjà disponibles, quels que soient le type de tumeur et leur localisation. Une carte

pratique de ces DPI reste très régulée en France. En juin 2016, seuls 5 régions disposaient de CHU autorisés à les pratiquer (Alsace, Île-de-France, Languedoc-Roussillon, Pays de la Loire et Rhône-Alpes).

Aider à mieux soigner

Parmi la batterie de tests génétiques aujourd'hui disponibles, nous trouvons aussi ceux à visée thérapeutique. Entendez : qui permettent d'adapter un traitement au profil génétique des patients. Ces tests visent ainsi à prédire la réponse de l'organisme à un médicament, et ce, afin d'anticiper d'éventuels effets indésirables, risques de surdosage ou encore tout simplement l'inefficacité d'une molécule sur certains patients. Le principe ? Il s'agit de rechercher des variants génétiques associés à l'assimilation de médicaments ou, à l'opposé, à leur transformation ou leur dégradation, histoire d'évaluer le devenir de ceux-ci dans l'organisme et d'en déduire par là-même leur possibilité d'action... ou d'inaction ! Pas question, par exemple, de prescrire à un patient une molécule à laquelle il serait trop sensible et qui aurait donc le potentiel de déclencher des réactions graves dans son organisme.

C'est le principe du test qui évalue le polymorphisme des gènes *HLA*, définissant le complexe majeur d'histocompatibilité, le système de reconnaissance du soi basée sur la présence de molécules à la surface de nos cellules : certains variants de ces gènes sont en effet associés à une hypersensibilité à l'abacavir, un antirétroviral utilisé dans les traitements contre le VIH. Dans le cas de traitements anti-cancéreux, les analyses génétiques portent sur l'ADN de la tumeur qui est modifié par rapport à l'ADN constitutionnel, présent dans toutes les cellules : identifier les mutations de l'ADN tumoral permet ainsi d'utiliser un médicament ciblé spécifiquement contre les cellules cancéreuses.

L'intérêt de ce type de tests génétiques se trouve aussi au niveau économique. Traiter un cancer métastatique peut se révéler très coûteux. L'analyse génétique, elle, permet de s'assurer que les tumeurs seront bien ciblées par un traitement particulier.

Ces cancers, dont la caractéristique est de se propager depuis l'endroit où ils sont apparus jusqu'à d'autres régions du corps, laissent souvent les médecins dans l'impasse. Comment traiter efficacement des tumeurs logées dans des tissus différents ? Bien souvent, les thérapies habi-

Parmi les tests génétiques réalisés en 2015 en France,

19 909
étaient à visée
thérapeutique

génétique des tumeurs est ainsi réalisée afin de connaître les anomalies dont elles sont porteuses. L'essai, qui a concerné un millier de patients, s'est focalisé sur une quarantaine de ces tumeurs. Les premiers résultats sont déjà tombés : d'une part, la carte génétique des tumeurs d'un patient est rapide à faire – moins de 4 semaines –, ce qui ouvre la porte à des prises en charge rapides et, d'autre part, les résultats d'efficacité suggèrent une amélioration de la survie sans progression de la maladie dans certains groupes de patients traités avec

Christophe Le Tourneau : oncologue médical et responsable des essais précoces à l'Institut Curie

** Voir S&S n° 14, Grand angle « Médecine personnalisée. Les promesses du sur-mesure », p. 22-33

ces thérapies ciblées. Encourageant, l'essai a récemment été prolongé par SHIVA 02 dont le but sera de valider l'approche de cette médecine de précision auprès d'un groupe de patients dont les tumeurs présentent une altération de la voie des MAP kinases, des protéines qui jouent un rôle dans la division cellulaire et qui peuvent être traitées par sept thérapies ciblées.

En 2013, l'Institut national du cancer (INCa) a lui lancé le programme AcSé (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes). « *Les deux essais que nous menons, AcSé crizotinib et AcSé vemurafenib ont la même ambition : évaluer si une molécule innovante qui dispose déjà d'une autorisation de mise sur le marché peut être efficace pour des patients atteints d'un cancer touchant un organe différent mais qui présente l'anomalie génétique ciblée par la molécule. Le but est d'ouvrir et d'évaluer les indications de prescrip-*

tion de médicaments innovants, explique Natalie Hoog-Labouret, responsable de la mission médicament à l'INCa et coordinatrice du programme. *Le troisième essai, AcSé-ESMART, lancé en juin 2016, propose aux enfants en échec thérapeutique, un traitement qui tient compte de l'anomalie retrouvée sur leur tumeur avec des médicaments en développement parfois précoces pour des cancers de l'adulte.* »

Prédire les maladies ?

À côté de ces tests diagnostiques, prénataux, préimplantatoires et thérapeutiques, un autre type de tests génétiques défraye aussi régulièrement la chronique : les tests prédictifs. En 2013, l'actrice et réalisatrice Angelina Jolie annonçait qu'elle avait subi, dans un but préventif, une double mastectomie, autrement dit l'ablation de ses deux seins, suivie deux ans plus tard d'une ablation des ovaires et des trompes de Fallope. La raison de ces opérations ? Elle avait découvert être porteuse d'une mutation génétique, laquelle aurait pu entraîner le développement d'un futur cancer. Quelques années plus tôt, elle avait perdu sa mère, décédée des suites d'un cancer du sein et des ovaires. Sa grand-mère avait également été emportée par un cancer ovarien. Nous le savons aujourd'hui : certains de ces cancers « familiaux », qui touchent plusieurs personnes au sein d'une même famille, sont liés à la présence d'une version anormale du gène *BRCA1* (pour *Breast Cancer 1*) ou du gène *BRCA2* (*Breast Cancer 2*). Pour Angelina Jolie, porteuse d'une copie anormale du premier de ces gènes, les médecins ont calculé que le risque de développer dans le futur un cancer du sein était alors de 87 % et celui de développer un cancer des ovaires de 50 %, ce qui l'a conduit à prendre la décision de cette double opération.

Cette histoire soulève de nombreuses questions. Et notamment : que faire d'un risque ? La présence d'une forme atypique d'un gène impliqué dans un cancer ou une autre maladie implique-t-elle que la personne va forcément contracter la maladie ? Les réponses sont loin d'être simples. Dans le cas du cancer du sein et des ovaires, par exemple, *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes suppresseurs de tumeurs. Ils produisent une protéine capable d'aider à la réparation de l'ADN endommagé. Lorsque certaines mutations apparaissent dans ce

gène, celui-ci ne peut plus faire correctement son travail : l'ADN n'est pas réparé, ce qui peut conduire au développement d'une tumeur et, *in fine*, à la survenue d'un cancer. Mais attention ! Toutes les mutations qui affectent ces gènes ne sont pas délétères : non seulement ce sont des milliers de mutations différentes qui peuvent les toucher, mais parmi celles-ci certaines auront même des effets bénéfiques pour lutter contre le cancer ! Une étude menée en 2011 à l'Université de Californie, à San Francisco, a ainsi conclu que certains polymorphismes pouvaient avoir un rôle protecteur...

2 femmes sur 1 000

seraient porteuses d'une
mutation de *BRCA1/2*

La notion complexe de « risque »

Les cas où la présence d'un gène muté entraîne à coup sûr le développement d'une pathologie sont en fait assez rares : cela concerne essentiellement les maladies monogéniques, comme la maladie de Huntington (voir encadré) par exemple. Dans le cas de nombreuses autres maladies, les gènes ne font pas tout : l'exposition à l'environnement ou encore les comportements influent eux aussi sur la survenue de mutations, et donc l'apparition de ces maladies. « *Il y a un vrai problème de compréhension à ce sujet. Nous imaginons à tort que dès qu'un lien a été découvert entre une maladie et un gène, une mutation dans celui-ci est forcément synonyme de pathologie. Les tests génétiques vendus sur Internet n'ont que faire de ces nuances et s'appuient sur l'idée : un gène muté = une maladie. C'est beaucoup plus compliqué que ça !* », analyse Catherine Bourgain. Bien comprendre ce que recouvre la notion de risque est crucial dans le contexte des tests génétiques prédictifs. Ceux-ci visent à calculer le surplus de risque qu'a un individu de développer une maladie par rapport à la po-



© L. Neal/AFP Photo

↑ Après l'annonce de l'opération de l'actrice Angelina Jolie, en 2013, le nombre de femmes qui se sont fait tester pour *BRCA1/2* a augmenté dans plusieurs pays.

Huntingtin, le premier gène lié à une maladie génétique

En 1983, des chercheurs américains ont identifié un gène impliqué dans la maladie de Huntington, une affection neurodégénérative qui entraîne une altération profonde et sévère des capacités physiques et intellectuelles, sans traitement actuellement. C'était la première fois au monde qu'on identifiait précisément un gène en lien avec une maladie ! Ce qui avait mis les chercheurs sur la piste génétique était son caractère héréditaire : lorsqu'un parent présentait cette pathologie, son enfant avait une chance sur deux d'en être aussi atteint. Le point commun à tous les malades est qu'un de leur gène, le gène huntingtin, est muté, c'est-à-dire altéré. Résultat : il ne fonctionne plus normalement, ce qui est à l'origine de la maladie.



⬆ La mutation de la protéine huntingtine conduit à la formation de cils primaires des cellules du cerveau anormalement longs. Ce qui altère la circulation du liquide céphalo-rachidien entre le cerveau et la moelle épinière.

© Inserm/Frédéric Saudou

cet état de santé tout à fait compatible avec une vie heureuse, la porte est ouverte pour d'autres maladies... voire pour d'autres "défauts". En Chine, les scientifiques commenceraient à séquencer les personnes dont le QI est supérieur à 160 en vue d'identifier une signature génomique qui permette de prédire un QI élevé. Est-ce que des parents pourraient décider à l'avenir de ne garder que les enfants au QI élevé ? Et cette question peut se décliner sur de nombreux autres critères... », entrevoit Christophe Le Tourneau. François Eisinger, lui, use d'une métaphore pour décrire ce problème : « Nous sommes sur une pente douce. Nous passons insensiblement d'un concept légitime, dépister des maladies graves et incurables, à un concept illégitime où l'on pourrait à terme sélectionner les embryons sur des critères plus discutables. Il n'y a pas vraiment de discontinuités dans ce processus et c'est difficile de dire, à un moment, "stop !" », explique-t-il. L'analyse d'ADN fœtal via le sang de la mère éveille d'ailleurs la vigilance de l'Agence de la biomédecine, chargée d'intervenir notamment dans les domaines de la procréation médicalement assistée,

d'intervenir notamment dans les domaines de la procréation médicalement assistée,

⚡ E. Yong, *Nature*, 16 mai 2013 ; 497 : 297-9

pulation générale du fait qu'il porte ou non certains marqueurs génétiques, comme par exemple une mutation spécifique du gène *BRCA1*. Or, du risque pour la population générale au risque pour un individu en particulier, il y a tout un monde ! « À l'échelle de l'individu, le risque d'avoir une maladie ne veut en effet pas dire grand chose : on l'a ou on ne l'a pas ! Le risque général au niveau de la population a beau être de 30 %, quand une personne est malade, elle ne l'est pas à 30 % mais à 100 % », rappelle Perrine Malzac.

Dans certains cas, les conséquences de la découverte par une personne qu'elle est porteuse du risque de développer certaines maladies et de celui de les transmettre à sa descendance peuvent aboutir à des décisions radicales, comme l'ablation préventive de certains organes – à l'instar de celle pratiquée par Angelina Jolie – ou des interruptions volontaires de grossesse (IVG). « Une société se doit de réfléchir aux implications d'une telle technologie qui pourrait permettre, à terme, de choisir ce qu'il sera acceptable ou non en matière de génétique chez un enfant à naître. Ne concoure-t-elle pas dans certains cas à une forme d'eugénisme ? », s'inquiète Perrine Malzac.

Aujourd'hui, la loi considère que la trisomie 21 est un état de santé suffisamment grave pour justifier d'une interruption médicale de grossesse. « Or, pour ceux qui connaissent des personnes atteintes de trisomie 21, il est difficile de considérer que leur vie ne vaut pas la peine d'être vécue. Le fait est que si des interruptions sont possibles pour

« Quand une personne est malade, elle ne l'est pas à 30 % mais à 100 % »



⬆ Le dosage de deux marqueurs sériques par une prise de sang réalisée au premier trimestre de grossesse combiné à des mesures échographiques sont les modalités du dépistage de la trisomie 21.

© Phanie/Garo

du diagnostic prénatal et préimplantatoire et de la génétique humaine. L'agence française se dit soucieuse, sur le plan éthique, de dérives possibles à venir liées à la facilité d'analyse de l'ADN de l'enfant à naître par cette méthode... Certains spécialistes, eux, n'hésitent pas à pointer la charge anxio-gène des tests dits prédictifs. « *Si les tests génétiques venaient à se généraliser dans la population, nous nous rendrions rapidement compte que nous avons tous des génomes "imparfaits" ! Or, il est bon de rappeler que nous ne sommes réellement malades qu'une fois que la pathologie se déclare, pas avant* », rappelle Perrine Malzac.

La question des découvertes fortuites

Un autre point anime les comités d'éthique scientifique : que faire lorsqu'on découvre fortuitement des anomalies ? Imaginons qu'un généticien réalise un test sur l'exome – l'ensemble des gènes qui codent pour des protéines – d'un patient, afin de poser le diagnostic d'une maladie. Et qu'en plus de découvrir une cause génétique à la pathologie suspectée, il trouve également une anomalie associée au risque d'une toute autre maladie ! « *Ces découvertes fortuites ne sont jamais simples à envisager. Que signifie la mutation découverte ? Le porteur de celle-ci va-t-il être malade ? Lorsque nous savons quoi faire pour traiter une pathologie, le cas est plus simple car nous pouvons au moins apporter une réponse thérapeutique au patient* », explique Catherine Bourgain. Pour prévenir ces découvertes fortuites, certains généticiens optent pour la prudence : plutôt que de réaliser des tests sur tout l'exome, où le risque de tomber sur des mutations non suspectées est plus grand, ils se concentrent uniquement sur les gènes reliés aux maladies qu'ils encadrent. « *Ces découvertes fortuites étaient auparavant plutôt rares car, par souci économique et du fait de freins technologiques, on se limitait souvent à l'analyse d'un ou deux gènes dont le choix était déterminé par l'histoire familiale. Mais depuis quelques années, ce n'est plus du tout un problème d'analyser 500 voire 23 000 gènes !* », explique François Eisinger.

En France, les tests génétiques, comme tous les sujets liés à la génétique médicale, sont régulés par les lois de bioéthique et



⬇ Le prélèvement de cellules buccales, un geste simple à la base de nombreux tests génétiques

© Fotolia

ses différents décrets d'applications. Ces textes expliquent, par exemple, qu'un test se fait toujours avec l'accord de la personne concernée ou de ses représentants, mais que cette personne peut par ailleurs refuser de connaître le résultat de son test. Elle est, en revanche, tenue d'informer les membres de sa famille en cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave susceptible de mesures de prévention ou de soin. Une annonce qui peut être faite par le médecin qui a réalisé l'examen, si la personne ne souhaite pas la faire elle-même. Les découvertes fortuites de maladies connues, pour lesquelles des moyens de soins ou de prévention existent, rentrent dans ce cadre. Mais que faire, du coup, quand on découvre une mutation reliée à une maladie au sujet de laquelle on ne peut rien faire pour améliorer le pronostic, comme dans le cas de la maladie de Huntington ? Ou encore lorsque la mutation est associée à un risque faible de développer la maladie, comme dans le cas de la maladie d'Alzheimer avec le variant ApoE4, qui s'attaque au système vasculaire cérébral ? Faut-il l'annoncer au patient, à sa famille ? Dans ce cas, les règles de bonnes pratiques font qu'il est souvent décidé de ne transmettre que les seules informations jugées pertinentes par le clinicien.

« Il est bon de rappeler que nous ne sommes réellement malades qu'une fois que la pathologie se déclare, pas avant »

« *Si des tests pour ces maladies incurables sont disponibles, c'est aussi parce que des associations de patients ont demandé qu'ils soient accessibles dans un but diagnostique mais aussi pour les cas pré-symptomatiques, quand la maladie ne s'est pas encore développée* », com-

mente Michel Favre. Car si certaines personnes ne souhaitent pas savoir si la fatalité les rattrapera un jour, d'autres, au contraire, préfèrent s'y préparer. « *Certains patients dont l'histoire familiale laisse à penser qu'ils pourraient être porteurs d'un marqueur très prédictif de la maladie nous*

disent qu'elles souhaitent savoir pour organiser leur vie, comme de ne pas avoir d'enfants, de choisir tel ou tel métier, etc. Changent-ils vraiment leur vie au final ? Ils s'en donnent au moins la possibilité », explique Perrine Malzac.

Un accompagnement de A à Z

« *Il n'y a pas de situations simples avec les tests génétiques, c'est pour cela que leur réalisation est très accompagnée. La discussion entre le patient et le médecin est au cœur du processus* », rappelle François Eisinger. Avant que le test soit prescrit, le spécialiste doit transmettre

une information éclairée, c'est-à-dire expliquer quelles sont les modalités et les conséquences de ce test pour la personne, mais aussi pour sa famille, comme un pronostic vital menacé, un suivi thérapeutique à mettre en place, une interruption médicale de grossesse ou encore un risque pour la descendance. La signature d'un consentement joint à la prescription est incontournable. « *Le rôle du conseiller en génétique est essentiel. C'est lui qui, en possession du dossier médical du patient, des résultats d'examens, de son histoire familiale, l'accompagne dans son parcours de traitement ou de prévention* », explique Michel Favre. Le test en lui-même n'est pas très compliqué : la plupart du temps il s'agit d'une prise de sang, mais des prélèvements de peaux, de cheveux ou de liquide amniotique peuvent dans certains cas être réalisés. Sans oublier le prélèvement de cellules buccales grâce à un coton tige qui gratte l'intérieur des joues, popularisé par les séries policières ! Comparé aux quelques minutes que nécessitent le test, son analyse, elle, est plus laborieuse : en fonction de la complexité de l'analyse, l'obtention des résultats peut prendre des semaines, voire des mois. Ce sont des laboratoires spécialisés, dont l'activité est évaluée chaque année par l'Agence de la biomédecine, qui sont en charge de réaliser ces tests, mais aussi d'interpréter les résultats. Une fois ceux-ci rendus, pas question que le patient se retrouve face à une feuille incompréhensible ! Les résultats sont toujours envoyés au médecin, qui se charge

des situations plus particulières, nous ne pouvons pas et nous ne devons pas tout attendre de la génétique. L'outil est certes parfois extraordinaire, mais son utilisation doit rester raisonnée et raisonnable. Certaines personnes aimeraient que le génome de tout un chacun soit séquencé dans son intégralité. Ce sont des dérives, dans lesquelles des entreprises privées n'hésiteront peut-être pas à s'engouffrer à des fins mercantiles. Il ne faudrait pas tomber dans le tout génétique », conclut Michel Favre. ■

↓ Un médecin explique le processus de la maladie à un patient au Centre de dépistage de l'hémochromatose familiale à la Clinique des maladies du foie à Rennes.



1 577

gènes différents

sont visés par les tests diagnostiques

de les annoncer et de les expliquer à son patient. Réaliser un test génétique n'est pas un examen anodin, l'annonce des résultats doit s'accompagner d'une prise en charge et d'une proposition d'orientation vers différents spécialistes.

Quel que soit le contexte dans lesquels sont utilisés ces tests, les chercheurs le martèlent : « *Si les tests génétiques viennent en aide à certains patients dans*

À paraître

Tests génétiques : illusion ou prédiction ?

Perrine Malzac et Marion Mathieu
octobre 2016, Le Muscadier/Inserm,
coll. « Choc santé »,
128 p., 9,90 €

www.genetique-medicale.fr

Découvrez le site grand public de l'Agence de la biomédecine sur la génétique médicale.

Pour en savoir plus :

Retrouvez les dossiers documentaires et les vidéos des séminaires de formation Ketty Schwartz, organisés par la mission Associations, Recherche & Société de l'Inserm, sur les tests génétiques :

www.inserm.fr/associations-de-malades/

Dans le numéro 32 de *Science&Santé*, Yves Lévy, p-dg de l'Inserm, présentait le Plan France Médecine génomique dont la mesure 13 concerne l'information des acteurs de la société concernés (S&S n° 32, Stratégies, p. 44).

LABORATOIRE HYPOXIE PHYSIOPATHOLOGIE

LA SCIENCE
DES SOMMETS

Suspendu à 70 mètres dans le vide, dans un téléphérique, Alexis est en route pour une drôle d'expérience : il est volontaire pour participer à une étude scientifique menée à l'aiguille du Midi, dans les Alpes, à 3 842 mètres d'altitude ! Autour de lui, le Petit Dru, les aiguilles et le mont Blanc, toit de l'Europe occidentale avec ses 4 809 mètres. Un paysage à couper le souffle. Mais pas seulement pour la beauté des lieux : là, l'effet de l'altitude se fait déjà sentir. La pression y est plus faible qu'au niveau de la mer. Résultat : chaque bouffée d'air contient moins d'oxygène (O₂). Pour compenser le manque, la fréquence respiratoire augmente. Bref : on s'essouffle. Les spécialistes parlent d'hypoxie. Chaque individu, indépendamment de son état de forme, supporte différemment l'altitude : chaque année, des milliers d'alpinistes développent ainsi un mal aigu des montagnes, une maladie qui peut parfois être fatale. Le sommeil peut aussi être altéré par l'hypoxie : la respiration, qualifiée de périodique, se ponctue d'apnées et de micro-réveils. Pour passer de meilleures nuits, certains alpinistes prennent des somnifères. Quels sont les effets de ces médicaments sur leurs capacités cognitives et physiques lorsqu'ils s'élancent quelques heures plus tard pour l'ascension de sommets, ce qui nécessite une vigilance et une forme physique optimales ? En étudiant le sommeil de 24 volontaires en haute altitude de juillet à octobre 2016, l'expérience menée par le laboratoire Hypoxie Physiopathologie de Grenoble et dirigée par **Samuel Vergès**, chercheur Inserm, et Pierre Bouzat, médecin au CHU de Grenoble, tente de répondre à ces questions.

À deux heures du matin, des alpinistes attaquent déjà les pentes du mont Blanc du Tacul puis celles du mont Maudit, une des voies permettant de gagner le mont Blanc. Les départs matinaux sont incontournables pour s'élancer sur de longues courses et éviter le mauvais temps typique des fins de journées en montagne.



L'aiguille du Midi, avec ses 3 842 mètres d'altitude,

offre des conditions proches de celles éprouvées par les alpinistes passant une nuit en refuge ou en bivouac.

Alexis, lui, a pris un somnifère au coucher puis a été réveillé au cœur de la nuit, comme les grimpeurs s'attaquant à un sommet.

L'hypnotique utilisé pour l'étude est du zolpidem,

un benzodiazépine couramment employé par les alpinistes lors de leurs nuits en haute altitude.

Chaque volontaire est évalué sur 4 nuits, deux en plaine, à Grenoble, et deux en altitude, à l'aiguille du Midi, pendant lesquelles il leur sera administré soit l'hypnotique, soit un placebo.





Au réveil du volontaire, une prise de sang est effectuée afin d'évaluer la quantité résiduelle d'hypnotiques dans son organisme. Le prélèvement a lieu même quand c'est seulement un placebo qui a été utilisé, car ni l'investigateur ni le volontaire ne doivent savoir ce qui a été administré.



Sensations au réveil, qualité du sommeil... : le volontaire doit ensuite remplir un questionnaire permettant d'évaluer son niveau de vigilance et la présence de symptômes de mal aigu des montagnes, parmi lesquels le mal de tête, les nausées ou même des vomissements.



Première expérience : Guillaume Séchaud (à gauche), un des investigateurs de l'étude, évalue l'équilibre postural du volontaire grâce à une plateforme de force. L'équilibre postural est une aptitude essentielle aux alpinistes marchant sur les arêtes des sommets montagneux.

La plateforme de force est truffée de capteurs. Alors qu'il est demandé au volontaire, équipé d'un sac à dos comme les alpinistes, de rester le plus stable possible, la pression exercée par ses pieds en différents points est enregistrée en temps réel, transmise à un ordinateur et visualisée sur l'écran.





Vient ensuite le cœur de l'étude : la réalisation de la « tâche cognitive de Simon » au repos puis en activité, en pédalant sur un vélo. Cet exercice permet d'évaluer le temps supplémentaire nécessaire pour inhiber une réponse incorrecte. Soit, pour les alpinistes, à réagir à un faux pas ou une fausse manœuvre...



Cette tâche consiste, pour le volontaire, à appuyer sur ces boutons-réponses, à gauche ou à droite, suivant la couleur d'un point qui apparaît sur l'écran en face de lui. Facile, si ce n'est que ces points apparaissent eux-mêmes à gauche ou à droite de l'écran, indépendamment de leur couleur, ce qui complique le travail cérébral et force à inhiber des réponses hâtives et incorrectes !



Pendant les exercices, cet appareil, un oxymètre, permet de mesurer la saturation en oxygène, soit la concentration d'oxygène dans les globules rouges du sang. Elle peut rapidement chuter en altitude, ce qui peut conduire au développement du mal aigu des montagnes. Ce paramètre est utile aux chercheurs pour connaître les conditions physiques dans lesquelles se trouvent les participants à l'expérience après leur nuit en altitude, sous somnifère. Et, à terme, mieux comprendre les conséquences de cette pratique sur la santé des alpinistes.

NEOLYS DIAGNOSTICS

Un test de radiothérapie qui va rayonner

Spin off de l'Inserm, la société Neolys Diagnostics commercialise le premier test qui permet d'évaluer la radiosensibilité individuelle. Forts de cet outil, les praticiens peuvent adapter leur traitement de radiothérapie afin d'éliminer les effets secondaires.



© Inserm/François Guenet

La radiothérapie intervient dans le traitement d'un cancer sur deux quasiment, soit près de 180 000 nouvelles personnes par an en France. La technique consiste à détruire les cellules tumorales en cassant leur ADN à l'aide de rayons ionisants. Malheureusement, malgré un contournage – c'est-à-dire la délimitation de la zone à irradier – toujours plus précis, les tissus sains situés au plus près de la tumeur sont également exposés au rayonnement. Ces atteintes provoquent parfois des effets secondaires : du plus bénin (érythème cutané) au plus grave, comme un cancer additionnel. Leur survenue varie selon la nature et la taille de la région traitée, la quantité de rayons administrés, les interactions médicamenteuses... Mais également en raison d'un facteur propre au patient : sa radiosensibilité individuelle. Jusqu'à peu, il n'existait aucun moyen de l'évaluer. Aujourd'hui, Neolys Diagnostics, une *spin off* de l'Inserm créée en avril 2014, commercialise auprès des praticiens le premier test d'évaluation de la radiosensibilité des tissus sains et de la tumeur de chaque patient. Cet outil permettra la personnalisation de la radiothérapie afin d'éviter les effets secondaires et d'en augmenter l'efficacité.

Prédire la radiosensibilité

À l'origine de ce test, il y a les recherches de **Nicolas Foray**, un des trois cofondateurs

de Neolys Diagnostics qui dirige également le Groupe de radiobiologie du Centre de recherche en cancérologie de Lyon, situé au Centre Léon-Bérard (CLB) : « Mes recherches ont démarré en 1994 avec ma thèse Cassures ADN, cassures chromosomiques et radiosensibilité menée sous la direction d'Edmond-Philippe Malaise, éminent chercheur qui démontra en 1981 que nous n'étions pas égaux face aux radiations. » Pour ce dernier, la radiosensibilité était forcément liée à la réparation des brins d'ADN cassés par le rayonnement.

Depuis la fin de sa thèse, Nicolas Foray n'a de cesse de chercher à décortiquer les mécanismes en jeu. Et il y parvient en bousculant certains dogmes. Ses travaux ciblent ainsi la protéine ATM (ataxie-télangiectasie mutée). « Cette protéine est considérée comme la protéine la plus importante de toute la réparation d'ADN : c'est le général en chef, explique le chercheur. Vu son importance, les scientifiques jusqu'alors la situaient forcément dans le noyau cellulaire. Or, grâce aux techniques d'immunofluorescence, nous avons démontré en 2003 qu'elle est dans le cytoplasme et qu'elle migre dans le noyau quand la cellule est irradiée. » C'est la clé de la prédiction de la radiosensibilité.

Grâce à COPENIC, une vaste collection de lignées cellulaires issues de patients radiosensibles

initiée en 2003, Nicolas Foray parvient en 2008 à classer les patients en trois groupes selon la vitesse du transit de la protéine ATM. Pour le groupe I (75 à 85 % de la population), l'ATM migre en moins de 10 min dans le noyau après une dose unique équivalente à une session standard de radiothérapie et

« L'ATM migre dans le noyau quand la cellule est irradiée »

toutes les cassures d'ADN sont correctement réparées. Pour le groupe II, de 5 à 20 % de la population, la migration est retardée, soit la réparation n'a pas lieu et la cellule meurt, soit elle est anormale et le risque de cancer est élevé. Quant au groupe III, moins de 1 % de la population, les patients ne survivent pas à l'irradiation. La mesure du transit d'ATM a ainsi permis de prédire tous les grades de sévérité clinique d'effets secondaires de la radiothérapie : du grade 0 pour aucune réaction au grade 5 pour la mort du patient.

De l'idée à la spin off

« L'idée de créer une entreprise m'est alors venue en 2010, relate Nicolas Foray. Je voyais les demandes de test s'accumuler dans notre laboratoire qui devenait une unité de service. C'était aussi une période où l'on poussait les chercheurs à créer. » Lors d'un speed-dating entre industriels et chercheurs académiques organisé par le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (Clara), le scientifique ren-



↑ Nicolas Foray et
Julien Gillet-Daubin,
deux des co-fondateurs
de Neolys Diagnostics

contre Gilles Devillers, créateur en 2009 d'une société spécialisée dans les cultures et les thérapies cellulaires, et les approches immunologiques. L'entrepreneur s'intéresse immédiatement au test de radiosensibilité individuelle. Par les liens étroits qu'il entretient avec l'École de management de Lyon, il s'attache les services d'un étudiant en MBA International très motivé, Julien Gillet-Daubin, ancien industrialisateur avec dix ans d'expérience, afin de creuser le modèle économique de l'entreprise à naître.

Nous sommes en 2011 et le trio des futurs cofondateurs de Neolys Diagnostics est réuni. Gilles Devillers et Julien Gillet-Daubin s'attellent à protéger les découvertes de Nicolas Foray qui, conférences après conférences, divulguait son savoir.

L'esprit d'entreprise

« Ça a été un choc culturel, se souvient le chercheur. Mais le pli est pris désormais et j'ai bien compris qu'il faut d'abord savoir si nos nouveaux procédés sont brevetable avant d'en parler publiquement. » Entre 2011 et 2013, trois brevets qui protègent le test de Nicolas Foray sont ainsi déposés pour le compte d'Inserm Tranfert, du CNRS, de l'Université Claude-Bernard-Lyon-1 et du CLB. La *spin off* est créée en avril 2014. Dans la foulée, les contrats de licence d'exploitation des brevets sont bouclés. « En 2011, la société d'accélération du transfert de technologie (Satt) de Lyon n'existait pas encore. Aujourd'hui, c'est elle qui gère, pour les tests, les relations avec les 4 organismes », explique Julien Gillet-Daubin, promu directeur général de l'entreprise. C'est toujours en 2014 que le contrat de collaboration entre les équipes de l'Inserm et celle de Neolys est signé et que Nicolas Foray est devenu conseiller scientifique avec l'aval de la commission de déontologie de l'Inserm.

Cette même année, Neolys Diagnostics est lauréate du prix BPI Emergence. « La subvention de 35 000 euros nous a permis de payer une partie des licences, de créer un site Web et de faire appel à des consultants en médico-économie », détaille Julien Gillet-Daubin. Le rôle de ces consultants est d'aider à définir précisément les indications d'un produit afin d'en obtenir à terme le remboursement par la Sécurité sociale. Et y réfléchir suffisamment tôt permet de rassurer les investisseurs sur la stratégie de l'entreprise.

En 2015, les fondateurs collectent auprès de leurs proches et dans leurs poches 170 000 euros pour équiper leurs laboratoires, dans les locaux du CLB, et industrialiser les tests. Trois personnes sont embauchées à plein temps. En mai 2016, une levée de fonds leur permet de réunir 800 000 euros pour poursuivre les essais cliniques et le développement. Sachant qu'en octobre, l'entreprise a obtenu le marquage CE et commercialise d'ores et déjà son test auprès des praticiens. Aujourd'hui, l'entreprise de dix salariés prépare son déménagement dans ses propres locaux. Mais les dirigeants regardent bien au-delà de ces murs lyonnais. Ils cherchent à ouvrir un laboratoire aux États-Unis afin d'y lancer des essais cliniques. Une nouvelle levée de fonds envisagée pour le 2^e trimestre 2017, d'un montant allant jusqu'à 5 millions d'euros, doit permettre de financer ces ambitions outre-Atlantique. **Pascal Nguyen**

⚡ **Rayons ionisants.** Ils interagissent avec la matière en arrachant des électrons à ses atomes et en lui transférant une certaine quantité d'énergie.

🔬 **Immunofluorescence.** Technique qui permet de visualiser certaines protéines dans les tissus, à l'aide d'anticorps spécifiques couplés à une molécule fluorescente.

🧫 **Cytoplasme.** Contenu d'une cellule, à l'exclusion du noyau

Nicolas Foray : unité 1052 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer – Université Claude-Bernard-Lyon-1

EN BREF

BrainVectis

Premier tour de table à 1 million d'euros

Fondée sur les travaux de Nathalie Cartier-Lacave (unité 1169 Inserm/Cea – Univ. Paris-Sud 11), la *start-up* BrainVectis vise le développement de traitements par thérapie génique de maladies neurodégénératives. Accompagnée par la société d'accélération du transfert de technologies IDF Innov, la jeune société vient de lever 1 million d'euros. Objectif ? Débuter des essais cliniques sur la maladie de Huntington en 2019.

HalioDx®

Un kit de diagnostic en cancérologie

S'appuyant sur les résultats de Jérôme Galon (unité 1138 Inserm/Univ. Paris-Descartes/Univ. Paris 7-Paris Diderot – UPMC), HalioDx® est spécialisé dans l'immunoncologie. Après deux ans de développement, la *start-up* commercialise un kit de diagnostic pour les cancérologues, Immunoscore®. Son principe ? Prédire la capacité du système de défense d'un individu contre le cancer en comptant le nombre de lymphocytes présents grâce à des biomarqueurs identifiés.



© HalioDx®

Biotechnologies

La guerre des brevets est-elle déclarée ?

Depuis plusieurs semaines, les projecteurs médiatiques sont tournés vers la bataille juridique que se livrent deux équipes de recherche devant la FDA pour la paternité du complexe biologique CRISPR-Cas9**. Au-delà de la polémique sur cet outil permettant de modifier le génome facilement et à moindres coûts, est-ce le début d'une « guerre » mondiale entre laboratoires de recherche biomédicale fortement incités à innover et à déposer des brevets ? En Europe, l'Inserm est le quatrième déposant de brevets en biotechnologie, face aux plus grands groupes privés internationaux, selon l'Office européen des brevets. Quelle est la légitimité de cette course aux brevets inscrite dans les statuts de nombreux organismes de recherche publique ? Ce système risque-t-il de limiter le champ des recherches publiques ? Quand innovation rime avec rétribution, l'intérêt des patients reste-t-il le nerf de la recherche ? Trois experts décryptent le terrain.*

*La Food and Drug Administration est l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments.

**Voir S&S n° 30, Opinions « Crispr-Cas9 bouscule l'éthique », p. 40-41

Propos recueillis par Françoise Dupuy Maury

🔗 **Capital-risque.** Investissement dans le capital d'une société jeune et innovante à très forte perspective de croissance, échangeable sur des marchés financiers comme le Nasdaq.



NON, MAIS...

Les biotechnologies sont l'un des dix domaines où le plus grand nombre de brevets est déposé en Europe. Elles

couvrent notamment le secteur médical et occupent une grande place dans l'industrie européenne. L'année 2015 a été marquée par une augmentation importante du nombre de demandes de brevets en Europe dans ce secteur. Les brevets sont un facteur reconnu de développement de l'innovation : ils facilitent la protection juridique des investissements en recherche et développement (R&D), et leur publication, obligatoire, soutient la diffusion du savoir technologique. Ils favorisent également la création de partenariats entre grands groupes et petites entités hautement spécialisées (jeunes entreprises, universités, organismes de recherche publics). Nous avons constaté que les pays où s'est établie une solide coopération entre le milieu académique et le secteur industriel disposent souvent d'un portefeuille technologique robuste et diversifié. De telles coopérations atténuent les risques économiques liés à l'innovation et à la R&D. En cas de grande avancée technologique dans le domaine des biotechnologies comme dans d'autres, il est fréquent que différentes personnes cherchent à s'en octroyer la paternité. La procédure d'opposition prévue par l'OEB permet à tout tiers de contester la délivrance d'un brevet pour des motifs bien précis. Dans ce contexte, un certain nombre d'oppositions ont été formées à l'encontre de brevets sur le système CRISPR-Cas9. Mais il convient de noter que le pourcentage de brevets attaqués en biotechnologie a nettement diminué ces dernières années.

Denise Hirschdirectrice Protection et
partenariats institutionnels
d'Inserm Transfert**Jean-Paul Gaudillière**directeur de recherche
au Cermes3 (unité 988
Inserm/CNRS/Université
Paris-Descartes)**NON****La valorisation des travaux de recherche est inscrite dans les statuts de l'Inserm**

comme sa deuxième mission depuis

1983 : l'Institut n'a pas seulement vocation à accroître les connaissances, mais aussi à améliorer la santé. Inserm Transfert, sa filiale privée, est à l'affût de projets innovants, protège les inventions, met en place et accompagne les partenariats industriels qui offrent les meilleures garanties de développement.

Le brevet est à ce jour le meilleur outil pour attirer des investissements importants en R&D. Il permet de sécuriser un domaine d'exploitation commerciale, de garantir un juste retour de l'investissement public, de choisir ses partenaires et de définir si l'exploitation sera exclusive ou non. Dans tous les cas, l'exemption de recherche permet toujours aux chercheurs académiques de travailler malgré l'existence d'un brevet. Dans le domaine des sciences du vivant, en Europe, on peut breveter des procédés ou des produits issus du vivant. Des éléments isolés du corps humain, comme une séquence génétique, peuvent aussi constituer une invention brevetable, même s'ils ont la même structure qu'un élément naturel. Aux États-Unis, la brevetabilité est plus limitée, conséquence d'arbitrages récents de la Cour suprême. De nombreuses méthodes de diagnostic n'y sont plus brevetables notamment, dont les biomarqueurs, qui ne feraient qu'établir des corrélations naturelles. De même pour les gènes et séquences génétiques, même isolés. Il n'est pas certain que la santé y gagne : les investissements risquent de faire défaut dans le futur, même si c'est la fin du monopole très contraignant qu'imposait la société de diagnostic moléculaire Myriad Genetics aux chercheurs et médecins par ses brevets sur les gènes de prédisposition au cancer du sein *BRCA1* et *BRCA2*. Considérés avec rigueur, et utilisés avec éthique, les brevets sont, en résumé, une précieuse source de stabilité économique et juridique.

OUI, MAIS...**Le brevet est un dispositif de compromis entre rétribution des inventeurs et mise à disposition des innovations**

par la création d'un droit de propriété temporaire.

Son acceptabilité dans le domaine de la santé dépend du contexte scientifique, économique et social. Au XIX^e siècle, en Europe, ce monopole provisoire était vu comme une menace pour l'accès aux soins et la liberté de préparation des pharmaciens. Seuls les procédés étaient brevetables, non les substances. Les « brevets de médicaments » sont légalisés en France à partir de 1959 suite à l'industrialisation de la pharmacie et au recours croissant aux molécules de synthèse. Cette normalisation rencontre peu d'opposition : l'Assurance maladie masque le coût des médicaments. Si l'État soutient alors massivement la recherche biomédicale en créant de grands organismes publics (Inserm, CNRS), une très grande part de l'innovation thérapeutique relève de l'industrie. Est-ce la fin de ce régime ? Sans doute pas, mais le statut de la propriété intellectuelle a beaucoup changé depuis cette époque. À partir des années 1980, avec l'essor des biotechnologies, se met en place une nouvelle « bioéconomie » centrée sur le capital-risque, pour partie en réponse à une crise perçue de l'innovation pharmaceutique. Divers partenariats public-privé poussent la recherche publique à multiplier les dépôts de brevets. La brevetabilité s'élargit, englobe des entités biologiques comme les séquences de gènes, et s'étend aux pays du Sud. **Nous assistons à un retour des conflits, notamment autour de la fabrication de molécules génériques contre le VIH au Brésil ou en Inde.** Malgré cette évolution, d'autres usages des brevets sont possibles. En 1922, l'Université de Toronto déposait un brevet sur l'insuline – découverte par ses chercheurs – non pour maximiser les retours financiers, mais pour s'assurer du respect de critères de qualité et d'accessibilité. Le brevet s'insérerait alors dans une stratégie de service public : protéger ce qui nous est commun.

« Le Pôle Infrastructures de l'Inserm prendra en compte toute la réalité de terrain de l'Institut »

Le Plan stratégique 2016-2020 de l'Inserm a fait émerger un nouveau Pôle Infrastructures au sein de l'Institut. Son objectif : coordonner, renforcer et valoriser les plateformes technologiques et unités de service, dont le rôle est indispensable pour les progrès de la recherche biomédicale. Son responsable, Daniel Fagret, nous en explique tous les enjeux.

Science&Santé : Tout d'abord, pouvez-vous nous rappeler ce qu'il faut entendre par « infrastructures » ?

Daniel Fagret : Les infrastructures de recherche regroupent des réalités de dimension et de maturité très diverses. Ce sont des plateformes ou des groupes de plateformes qui contribuent au travail du laboratoire, le plus souvent par une offre technologique indispensable à la recherche, parfois par des prestations de services comme le conseil ou l'accompagnement. Il y a d'abord quatre grandes « infrastructures nationales » sous coordination Inserm, ayant reçu ce label dans le cadre des programmes Investissements d'avenir : F-Crin, Biobanques, Ingestem et Hidden. Mais l'Institut participe aussi, sans être coordinateur, à 17 autres infrastructures nationales. Viennent ensuite des « unités de service », qui sont au nombre de 34 à l'Inserm, avec un périmètre et une visibilité variables. Enfin, les plateformes de recherche animale sont aussi désormais affiliées au Pôle Infrastructures.

S&S : Et pourquoi avoir créé un Pôle Infrastructures à l'Inserm ?

D. F. : Pour répondre à une volonté de la direction générale, exprimée lors des phases d'échange pour construire le Contrat d'ob-

jectifs et le Plan stratégique 2016-2020 de l'Inserm*. Les infrastructures se sont mises en place au fil du temps, sans toujours faire l'objet d'une réflexion stratégique globale, voire d'une évaluation. Si chacune remplit sa mission, il y a un manque de visibilité sur l'ensemble, sa cohérence, les moyens et les personnels mobilisés. Par ailleurs, les plateformes en biologie-santé font l'objet d'une attention particulière depuis la création, en 2007, du groupement d'intérêt scientifique IBiSA, pour « Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie ». Ce consortium vise à une politique nationale de labellisation des infrastructures en sciences du vivant. En biologie-santé, les équipements nécessaires sont de plus en plus lourds et sophistiqués, la pertinence de leurs résultats est de plus en plus déterminante pour faire une bonne recherche. Pour les financeurs, notamment les régions et les appels d'offres nationaux, comme pour les laboratoires, il faut donc une garantie de qualité, ce qui est l'objet de la démarche IBiSA. L'Inserm y participe avec d'autres partenaires d'Aviesan qui, pour certains (Inra, CEA, CNRS), disposent déjà de ce type de pôle. L'Institut va donc pouvoir améliorer la planification et la valorisation des ressources allouées à ses propres infrastructures.

S&S : Comment ce pôle va-t-il intégrer la diversité des infrastructures existantes ?

D. F. : Elles ont été réparties en cinq grands domaines thématiques : exploration fon-

tionnelle ; organismes modèles et ressources ; translationnel et préclinique ; clinique, cohortes, bases de données ; bioinformatique et numérique. Chacun a son responsable. La première phase de travail, encore en cours, va consister à délimiter toutes les plateformes et unités de service de chaque domaine, à comprendre leur rayon d'action (régional ou national), à analyser leur complémentarité ou leur redondance. Notre souhait est de mettre à la disposition de la communauté des plateformes de bon niveau et bien organisées,

avec une vraie réflexion sur la politique de site et les dynamiques territoriales.

« Notre souhait est de mettre à la disposition de la communauté des plateformes de bon niveau et bien organisées »

S&S : Quelle sera la gouvernance du Pôle Infrastructures ?

D. F. : Son comité de pilotage intègre la direction générale de l'Inserm, les représentants de chaque

département, des instituts thématiques et des délégations régionales. Nous souhaitons une gouvernance très inclusive et participative, capable de prendre en compte toute la réalité de terrain de l'Institut et de la confronter à sa stratégie plus générale dans le paysage français et européen de la recherche biomédicale. Ce comité aura notamment pour mission de valider les priorités d'actions du pôle, de construire des critères d'évaluation des infrastructures, d'examiner la faisabilité des nouveaux projets. Il s'agit de renforcer l'animation, la formation et la valorisation autour des plateformes et unités de service.



Daniel Fagret

responsable du
Pôle Infrastructures
de l'Inserm



⬅ Le professeur Daniel Fagret avec le personnel du service de médecine nucléaire, Pôle Imagerie du CHU de Grenoble

⬇ Le professeur Daniel Fagret devant une gamma caméra, appareil d'imagerie moléculaire en 3D



S&S : Et a-t-il engagé de premières actions ?

D. F. : Nous sommes actuellement dans la phase indispensable de cartographie de l'existant, avec notamment des rencontres sur sites organisées par les délégations régionales. Plusieurs ateliers de travail se sont déjà mis en place au sein du pôle : réflexion collective sur les futures règles d'évaluation et de gouvernance ; création d'un portail Internet et intranet pour optimiser la visibilité du tissu des infrastructures par localisation ou par type de technologie ; travail sur la question devenue très débattue de l'utilisation des animaux à fin d'expérimentation scientifique ; réponse à la nouvelle réglementation européenne sur la déclaration par les laboratoires de tous les organismes génétiquement modifiés.

S&S : Finalement, quel rôle jouent les infrastructures dans la recherche en sciences de la vie et de la santé ?

D. F. : Il est fondamental, tant dans la mobilisation des technologies de pointe par les scientifiques que dans le continuum entre recherche fondamentale et recherche appliquée. L'époque où un équipement assez rudimentaire sur la paillasse permettait des percées décisives tend à s'achever. Les sciences de la vie et de la santé progressent désormais

par des outils et des démarches plus complexes : l'analyse structurale, les « -omiques » ; l'imagerie cellulaire et in vivo, le génie moléculaire, la bioinformatique et la modélisation in silico ; la gestion et l'intégration des données massives... Les infrastructures sont au cœur de cette dynamique.

Propos recueillis par Charles Muller

*Voir S&S n°29, Stratégies « Plan stratégique Inserm 2020 » p. 42-43

⚡ **Investissements d'avenir.** Programme de l'État français, géré par le Commissariat général à l'investissement et débuté en 2010, toujours en cours en 2016.

⚡ **F-Crin (French Clinical Research Infrastructure Network).** Composante française d'ECRIN, infrastructure européenne soutenant la réalisation d'essais cliniques multinationaux

⚡ **Biobanques.** Réseau de mise en commun des échantillons biologiques (sang, cellules, tissus, ADN...) mis à disposition de la communauté scientifique

⚡ **Ingestem.** Réseau d'innovations thérapeutiques fondées sur les cellules souches pluripotentes induites (iPS) et l'ingénierie des tissus humains

⚡ **Hidden (Highly Infectious Diseases Dedicated Infrastructure Extension).** Infrastructure de recherche dédiée aux maladies hautement infectieuses, bactériennes comprises, extension du laboratoire P4 Jean Mérieux - Inserm à Lyon

⚡ **-omiques.** Technologies d'étude systématique et à grande échelle du vivant, comme le séquençage ADN pour la génomique

⚡ **In silico.** Recherche ou essai réalisé au moyen de modèles informatiques

EN BREF

Espace et santé

Accord-cadre entre le Cnes et l'Inserm

Alors que le Centre national d'études spatiales et l'Inserm collaboraient déjà, les deux organismes ont décidé de formaliser leur partenariat par la signature d'un accord-cadre le 12 septembre dernier. Cet accord donnera lieu à un grand nombre d'expériences lors du séjour de Thomas Pesquet à bord de la station spatiale internationale. L'astronaute français devrait décoller mi-novembre.

Ressources humaines

Le site RH de l'Inserm fait peau neuve

Le site et la lettre de la direction des ressources humaines de l'Inserm ont été entièrement repensés et sont désormais accessibles sur mobile et tablette. Vous y trouverez toutes les informations sur les métiers de l'Inserm, les modes de recrutement, l'évolution des carrières, la formation continue, la politique de santé et sécurité mise en œuvre au sein de l'Institut...

Médecins-chercheurs

École de l'Inserm Liliane Bettencourt

La Fondation Bettencourt Schueller et l'Inserm ont réaffirmé leur engagement mutuel pour la recherche scientifique de haut niveau, en renouvelant le 14 septembre 2016 la convention de l'École de l'Inserm Liliane Bettencourt. Le soutien financier apporté par la Fondation permet chaque année à une vingtaine d'étudiants en médecine ou pharmacie de mener à bien leur double formation médecine-sciences, formation au soin et à la recherche.

BANDE DESSINÉE LES PETITES BULLES DE L'ATTENTION



2016, Odile Jacob,
120 p., 14,90 €

Pourquoi gigote-t-on sur sa chaise quand on n'est pas concentré ? Comment fonctionne notre cerveau ? Comment être plus efficace en canalisant son attention ? Autant de questions auxquelles le jeune lecteur trouvera des réponses dans la bande dessinée *Les petites bulles de l'attention*, réalisée par Jean-Philippe Lachaux. Chercheur en neurosciences cognitives au Centre de recherche en neurosciences de Lyon, ce dernier s'est donné la mission de faire comprendre aux enfants ce qui se passe dans leur tête, et de leur montrer l'intérêt de focaliser dans leurs activités quotidiennes. Un pari audacieux à l'ère du tout numérique et de l'hyperconnexion.



© Inserm/François Guénet

Jean-Philippe Lachaux

unité 1028 Inserm/CNRS/
Université Saint-Étienne -
Jean Monnet - Université
Claude Bernard Lyon 1

Science&Santé : Vous avez déjà écrit plusieurs ouvrages sur l'attention. Pourquoi avoir choisi, cette fois, le format illustré ?

Jean-Philippe Lachaux : Pour intéresser les enfants, dès 6 ans. Cette bande dessinée est le dernier ouvrage d'une série de trois, qui s'emploie à expliquer les mécanismes de l'attention et de la concentration au plus grand nombre. Comme dans les deux premiers, l'objectif est de faire passer des messages que j'estime importants pour notre société. Mais le dessin me donne ici l'occasion de le faire de façon plus ludique, avec des mots simples et un univers coloré qui séduira les plus jeunes.

S&S : Comment est construit votre ouvrage ?

J.-P. L. : La première partie du livre déroule, sur 39 pages, une histoire en bande dessinée. Le récit commence par poser quelques principes fondamentaux sur le fonctionnement du cerveau, puis explique les causes principales de la distraction, les mécanismes de la concentration, et donne des solutions pour mieux se concentrer. La seconde propose de petits exercices pratiques pour mettre en application les conseils proposés dans la BD, comme par exemple découper ce que l'on a à faire en petites « missions » courtes et dont l'objectif est clair et concret, pour trouver une information particulière sur Internet, ranger tous les vêtements dans sa chambre... ou encore faire comprendre des concepts *a priori* complexes.

S&S : Comme celui d'« image mentale » ?

J.-P. L. : Oui. Et, pour faire comprendre cette notion au lecteur, le livre lui propose de penser à un cheval blanc. Puis, on lui demande si l'animal regarde vers la gauche ou la droite. On lui explique alors que, pour répondre à cette question, il doit forcément s'être formé une image mentale, une image « dans sa tête », qu'il a « regardée ». Pas à pas, le jeune lecteur comprend ainsi comment fonctionne son cerveau et pourquoi il est important de développer sa concentration.

S&S : Un message important à l'heure de l'hyperconnexion ?

J.-P. L. : Absolument. Le nombre de sollicitations

auxquelles nous sommes confrontés, par le biais d'Internet et des réseaux sociaux, est considérable, et la question du tri et de la priorisation de ces informations se pose plus que jamais. Il est nécessaire de préparer enfants et adolescents à l'exposition à ces nouvelles technologies en les aidant à mettre en place une véritable « hygiène attentionnelle », qui leur servira durant toute leur scolarité.

S&S : Comment les accompagner à l'école, justement ?

J.-P. L. : En plaçant la question de l'attention et de sa maîtrise au centre de la vie scolaire, à travers des initiatives comme le programme ATOL, pour « ATtentif à l'école », financé par l'Agence nationale de la recherche. L'idée est de mettre en place, dans les établissements scolaires, des ateliers d'apprentissage de l'attention, conçus à partir des dernières connaissances en neurosciences cognitives. Cette BD est un nouvel outil qui pourra être utilisé dans ce contexte !

Propos recueillis par Hélène Perrin

Du même auteur :

Le cerveau attentif
Contrôle, maîtrise et lâcher-prise
Odile Jacob, 2011

Le cerveau funambule
Comprendre et apprivoiser son attention grâce
aux neurosciences
Odile Jacob, 2015

Les petites bulles de l'attention
Se concentrer dans un océan de distraction
Odile Jacob, 2016

VIDÉOS

RECHERCHE ANIMALE



© Inserm

Production : Inserm/Gircor
(6 min 05 s)

La recherche animale et les modèles animaux sont nécessaires au progrès scientifique et médical. Que ce soit pour obtenir des avancées en recherche fondamentale ou en applications thérapeutiques, ces modèles sont encore irremplaçables. Dix chercheuses et chercheurs français illustrent cette situation par des exemples pris dans leur domaine de recherche et répondent aux questions que vous pouvez vous poser.

> www.serimedis.inserm.fr

Pour en savoir plus, voir S&S n° 30 « Recherche animale, pourquoi est-elle encore essentielle ? », p. 22-35

LA THÉRAPIE
PHOTODYNAMIQUE
EXPLIQUÉE PAR
DES FRUITS ET DES
LÉGUMES

Réalisation : Salvo Manzone
Production : Inserm



© Fred Kim/Pariscience 2016

① L'équipe du film *La thérapie photodynamique... expliquée par des fruits et des légumes* entourée des membres du jury lors de la remise du prix du festival Pariscience

Comment expliquer simplement une thérapie complexe ?

Le défi est relevé dans ce court métrage où des fruits et légumes jouent le rôle de cerveau, cellules cancéreuses... Le jeune chercheur Clément Dupont (unité 1189 Inserm) y joue son propre rôle et nous explique comment la lumière soigne.

Ce film a remporté le 1^{er} Prix du concours de réalisation de courts métrages en 48 heures à l'occasion de la 12^e édition du festival international du film scientifique Pariscience lors duquel la constitution des binômes scientifique/réalisateur a été tirée au sort.

> www.serimedis.inserm.fr

Pour en savoir plus : voir S&S n° 26 « Quand votre santé entre dans la lumière », p. 20-35

ÉVÈNEMENTS

CHERCHEURS
TOUJOURS

Association scientifique inter-disciplines et inter-organismes soutenue par l'Inserm, Chercheurs

toujours – association française des chercheurs seniors, vous invite à une conférence sur la médecine personnalisée avec Pierre Tambourin, directeur général du Genopole. Une conférence en partenariat avec l'Association française pour l'avancement des sciences (Afas).

15 novembre, 14 h 30, Institut Curie, Paris 5^e

Inscription obligatoire par e-mail :
> mfmerck@gmail.com

MARDI DE L'ESPACE
DES SCIENCES

Petits secrets de l'appareil digestif

Avec Karim Boudjema, chirurgien - chef du service de chirurgie hépatobiliaire et digestive au CHU de Rennes



© Shutterstock

8 novembre, 20 h 30
Espace des sciences, Rennes
Entrée libre
Réservation : 02 23 40 66 00

LA COLLECTION
« MÉDECINE À TRAVERS
LES SIÈCLES » A 10 ANS

L'objectif de cette collection est de constituer « une histoire grand public » de la médecine ainsi que de ses acteurs plus ou moins connus, de l'Antiquité à nos jours. Pour fêter ses 10 ans, elle propose une journée de conférences autour de ces auteurs.

12 novembre, 9 h - 18 h 30
Espace L'Harmattan, Paris 5^e
Entrée libre

5 À 7 DE PASTEUR-LILLE

Comment en finir avec les exacerbations de la BPCO ?

Avec Philippe Gosset, chargé de recherche Inserm (unité 1019 Inserm).



© Fotolia

15 novembre, 17 h
Institut Pasteur De Lille, Lille
Entrée libre

> www.pasteur-lille.fr

SÉRIE

NATURE = FUTUR !

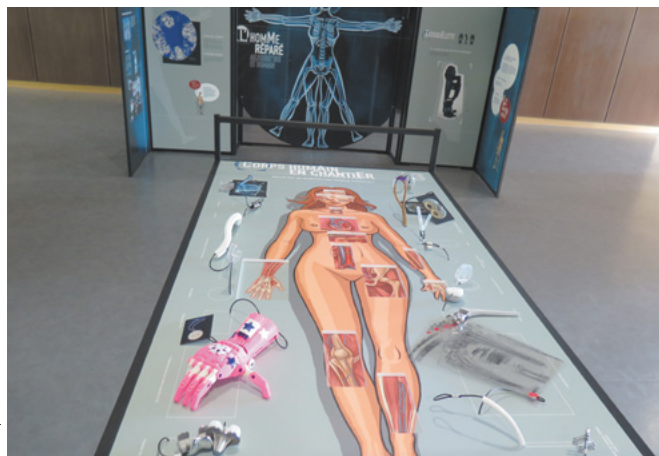
Production : Universcience, La Belle Société Production, Muséum national d'histoire naturelle, Inserm, CNRS, Ville de Senlis, France TV Éducation, Away to Wake up productions

Nature = Futur ! est une série de films sur le biomimétisme et la bio-inspiration. Ces films présentent des recherches et innovations fondamentales, inspirées de la nature, dans de nombreux domaines dont la santé. Elle a été récompensée au dernier Deauville Green Awards, festival qui se donne pour mission de valoriser ce grand répertoire que constituent les films institutionnels, spots et documentaires autour du développement durable et des éco-innovations.

> www.universcience.tv



© La Belle Société Production 2016



EXPOSITION À CORPS PARFAIT ? L'HOMME RÉPARÉ, REMANIÉ, AUGMENTÉ

Des temps anciens du néolithique à aujourd'hui, l'être humain s'est toujours engagé à améliorer sa santé et son bien-être. L'exposition *À corps parfait ? L'homme réparé, remanié, augmenté* nous révèle ce que la médecine et la recherche ont permis, permettent et promettent pour réparer notre organisme. Anne-Gaëlle Le Perchec, chargée de projet à la Nef des sciences à Mulhouse, revient pour nous sur la genèse et le contenu de cette exposition dont elle a piloté la réalisation.



© Anne-Gaëlle Le Perchec

**Anne-Gaëlle
Le Perchec**
La Nef des sciences

Science&Santé : Cette exposition est à l'initiative de l'association C'est dans l'aire, qui fédère 5 espaces de médiation scientifique implantés en métropole et en outre-mer*. Comment est né ce projet ?

Anne-Gaëlle Le Perchec : Ce groupement a pour ambition de porter des actions mutualisées de culture scientifique, technique et industrielle auprès de populations éloignées des grands centres urbains et des lieux de production du savoir. Conçue par la Nef des sciences à Mulhouse, cette exposition a déjà été installée

sur plusieurs sites d'Alsace et devrait continuer son voyage, au plus près du public de la région. Et dans toute la France, notamment début novembre à Toulouse lors de Futurapolis.

S&S : Et dans quel esprit a-t-elle été conçue ?

A.-G. L. P. : Elle a été pensée dans un univers « comics », avec un graphisme attrayant pour séduire les plus jeunes. Elle est en effet destinée en priorité aux 15-25 ans. Itinérante et facile à monter dans un espace d'environ 80 m², elle est adaptée aux lieux tels que médiathèques, établissements scolaires, centres culturels... Enfin, le sujet retenu – l'homme réparé, remanié, augmenté – permet tout à la fois de mettre en valeur la recherche médicale en France et d'aborder des problématiques contemporaines, qui intéresseront collégiens, lycéens et étudiants. L'Inserm s'est d'ailleurs particulièrement mobilisé à travers sa délégation Grand-Est, avec cinq médecins-chercheurs qui ont œuvré comme conseillers scientifiques de l'exposition.

S&S : Que peut-on y trouver ?

A.-G. L. P. : L'exposition présente les interventions réalisées par l'homme sur son corps pour le réparer ou augmenter ses performances, au fil des siècles, à travers des panneaux explicatifs et de nombreux objets, des jambes de bois rudimentaires aux prothèses de main modernes. Des ateliers interactifs sont aussi proposés, comme une « table d'opération » où toutes sortes d'interventions chirurgicales virtuelles – un peu comme dans le célèbre jeu Docteur

Maboul – sont possibles, grâce à de véritables prothèses prêtées par des laboratoires français (larynx artificiel, implant cochléaire, prothèse de genou, vaisseaux synthétiques...). C'est là le point fort de l'exposition qui, si elle n'aborde pas l'apport des traitements médicamenteux en la matière, montre comment les technologies biomédicales permettent aujourd'hui de réparer l'être humain.

S&S : Et l'homme de demain ?

A.-G. L. P. : Le dernier volet de l'exposition lui est justement consacré, via un atelier intitulé « À quoi ressemblera l'homme de demain » qui met en scène plusieurs objets futuristes à aimer sur une silhouette : un casque amplificateur de son, un pouce supplémentaire, des pieds palmés... C'est une manière ludique d'imaginer à quoi ressemblera l'homme augmenté du futur et de se questionner sur le progrès biomédical et ses enjeux. Un recul bienvenu à l'heure du transhumanisme❖.

Propos recueillis par Hélène Perrin

www.cestdanslaire.fr

❖ **Transhumanisme.** Courant intellectuel et culturel qui vise à augmenter les capacités physiques et mentales de l'homme.

Prochains lieux et dates de l'exposition :

- 3 et 4 novembre 2016, Futurapolis, Toulouse
- En Alsace :**
 - du 14 novembre au 2 décembre 2016, Médiathèque de Sierentz
 - du 22 janvier au 22 février 2017, Etappenstall, Erstein
 - du 1^{er} mars au 5 avril 2017, Médiathèque de Rouffach

* Le Carbet des Sciences (Saint-Joseph, Martinique), Centre Sciences (Orléans, Centre), Lacq Odyssée (Mourenx, Aquitaine), la Nef des sciences (Mulhouse, Alsace) et le Pavillon des sciences (Montbéliard, Franche-Comté)



© Fotolia

DÉBAT

SANTÉ EN QUESTION

Big Data & santé

Faire le point sur la recherche biomédicale : quels types de données de santé génère la médecine d'aujourd'hui ? Quel est l'apport du développement des objets connectés pour la médecine et la recherche ? Quelles révolutions à venir pour notre quotidien de demain en matière de santé ?

Une conférence hors-série Santé en questions à l'occasion de la Journée nationale de l'innovation en santé

28 janvier 2017, 14 h - 15 h 30,
Cité des sciences et de l'industrie,
Paris 19^e
Entrée libre

EXPOSITIONS

SCIENCE MACHINA



© Guillaume Penchat

L'exposition itinérante produite et réalisée par le CEA et l'Inserm inaugurée aux Utopiales de Nantes, festival international de science-fiction, propose un nouveau

rendez-vous les 24 et 25 novembre à la Cité internationale de la bande dessinée et de l'image à Angoulême, pendant le colloque « Science en récit, Science en image ».

À travers la photographie et la bande-dessinée, partez à la découverte de ces machines de pointe en un parcours composé de 12 dyptiques.

24- 25 novembre
Cité internationale de la bande dessinée et de l'image, Angoulême
> www.citebd.org

VIRAL

Le visiteur découvrira ce qu'est une épidémie et comment elle peut être contrôlée. Il testera, à partir de dispositifs interactifs et de quiz, ses connaissances sur la prévention et le traitement des maladies. Progressivement, il abordera la contagion au sens le plus large : la contagion dite sociale, qui se traduit par des phénomènes comme le rire, l'empathie, le bâillement, et celle, plus contemporaine, de la « viralité » telle qu'on l'entend



aujourd'hui sur Internet et les réseaux sociaux. Plus qu'une exposition, *Viral* se veut une expérience positive, amusante et... contagieuse !

18 octobre 2016 - 27 août 2017
Palais de la découverte, Paris 8^e
> www.palais-decouverte.fr

ANNIVERSAIRE

SCIENSAS'



Être à la retraite et continuer à faire vivre la recherche : le réseau ScienSAs' entre scientifiques à la retraite et associations de malades a 4 ans.

Le 23 novembre 2016, chercheurs, ingénieurs et associations de malades feront le point sur l'activité du réseau et ses interactions et présenteront des exemples de collaborations. Venez nombreux !

23 novembre
Siège de l'Inserm, Paris 14^e
Inscriptions :
> marie-ange.litadier-dossou@inserm.fr

MOOC

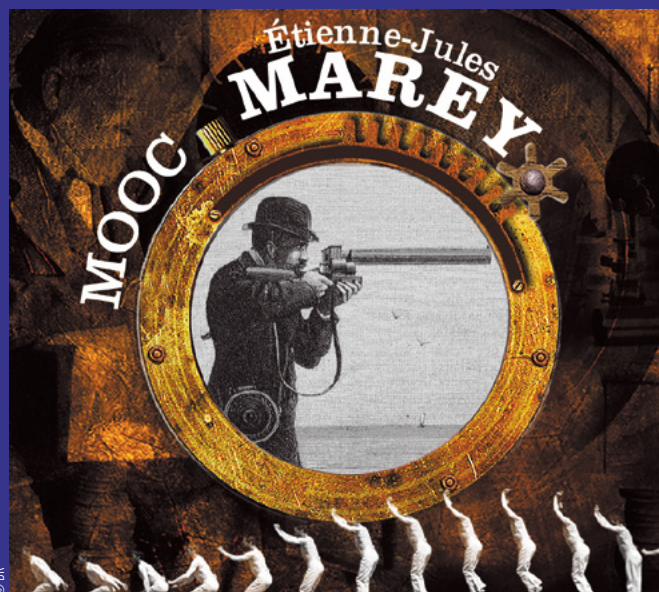
MAREY : L'ART ET LA SCIENCE DU MOUVEMENT

L'objectif de ce MOOC est de faire découvrir l'œuvre d'Étienne-Jules Marey, un savant français de la fin du XIX^e siècle. Inventeur de la méthode chronophotographique, à l'origine de l'industrie du cinéma, Marey montre les premières images d'événements insaisissables à l'œil nu comme la course de l'homme et des animaux. C'est une révolution technologique qui influence encore aujourd'hui les sciences mais aussi l'art. En effet, la nature vivante une fois capturée et figée sur l'image ne sera plus étudiée ni regardée de la même façon.

Le MOOC durera 6 semaines et sera ponctué d'activités d'auto-évaluation, de recherches documentaires et d'activités collaboratives, pratiques et ludiques. Il s'adresse à ceux qui s'intéressent à l'analyse du mouvement et à l'impact des travaux d'Étienne-Jules Marey, aux amateurs du monde animé et de ses différentes formes de représentation, et plus généralement aux sportifs, artistes, personnels de santé...

L'Inserm est partenaire de ce projet.

3 novembre - 16 décembre
> www.fun-mooc.fr



© JIR

Diabète : survivre ou mieux vivre ?

Stéphane Dalle et Éric Renard

octobre 2016, Le Muscadier/Inserm, coll. « Choc santé », 128 p., 9,90 €

Une personne meurt du diabète toutes les 6 secondes dans le monde. Face à cette véritable pandémie, il est important de se poser les bonnes questions. En faisant le point sur les connaissances les plus récentes, ce livre apporte des réponses claires et accessibles, afin d'aider les malades et leur entourage.



Ados & suicide : en parler et se parler

Jonathan Lachal (sous la dir. de), Marie Rose Moro et Salomé Grandclerc

octobre 2016, Le Muscadier/Inserm, coll. « Choc santé », 128 p., 9,90 €

Cet ouvrage met la parole de l'adolescent au centre de son propos. La recherche progresse chaque jour, l'écoute et la prise en charge des souffrances s'améliore en permanence, et chacun trouvera ici des outils pertinents pour mieux agir et soutenir plus efficacement les jeunes en détresse. Les auteurs travaillent tous dans le cadre de la Maison de Solenn qui propose des soins pluridisciplinaires en pédiatrie et en médecine de l'adolescent.

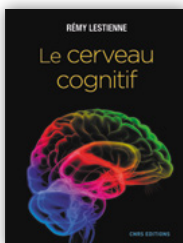


Prenez la santé de votre cœur en main

Laurent Uzan

septembre 2016, Éditions Leduc.s, 288 p., 17 €

Dans ce livre, écrit par Laurent Uzan, spécialiste en cardiologie du sport, le lecteur trouvera des conseils pratiques pour prévenir l'infarctus et les maladies cardiovasculaires.



Le cerveau cognitif

Rémy Lestienne

septembre 2016, CNRS éditions, 172 p., 19 €

De nouvelles technologies permettent l'observation et le contrôle de réseaux neuronaux avec une précision naguère inatteignable, et de nouvelles théories générales de fonction-

nement du cerveau voient le jour. Rémy Lestienne est directeur de recherche au CNRS et chercheur en neurosciences.

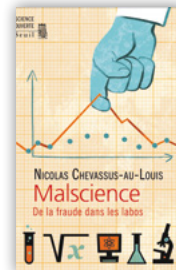


Mémoires et émotions

Sous la dir. de Francis Eustache

septembre 2016, Le Pommier/Observatoire BV2 des mémoires, 172 p., 17 €

Les nouveaux outils des neurosciences ont montré que les émotions sont nécessaires au fonctionnement cognitif, et de la mémoire en particulier. Comme les autres ouvrages publiés dans le cadre de l'Observatoire B2V des mémoires, ce livre aborde les rapports entre mémoire et émotions de façon pluridisciplinaire, sous la direction de Francis Eustache, directeur de l'unité Inserm 1077.

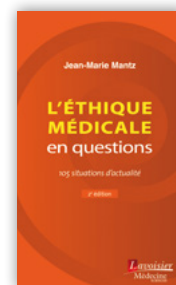


Malscience De la fraude dans les labos

Nicolas Chevassus-au-Louis

septembre 2016, Le Seuil, coll. « Science ouverte », 208 p., 18 €

La malscience se répand aussi vite que la malbouffe ! Interrogés anonymement, 2 % des scientifiques reconnaissent avoir inventé ou falsifié des données. Biologie et médecine sont, de loin, les plus touchées. Une enquête d'un journaliste scientifique, docteur en biologie et historien.



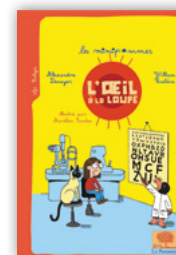
L'éthique médicale en questions 105 situations d'actualité

Jean-Marie Mantz

septembre 2016, Lavoisier, 235 p., 29 €

Cet ouvrage, fruit d'une pratique

médicale de plus de 30 années passées au plus près des malades, a pour vocation d'exposer clairement, en 105 questions, les principaux problèmes éthiques qui peuvent se poser aux médecins dans leur pratique quotidienne.



L'œil à la loupe

Alexandre Denoyer et William Rostène

septembre 2016, Le Pommier, coll. « Les mini pommes », 65 p., 8,90 €

Un livre illustré pour les enfants de 9 à 12 ans sur l'œil et son

fonctionnement co-écrit par William Rostène, directeur de recherche à l'Inserm et Alexandre Denoyer, professeur en ophtalmologie et chercheur Inserm.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

Science
& santé

#33

novembre - décembre 2016

Abonnement gratuit, écrire à :
science-et-sante@inserm.fr

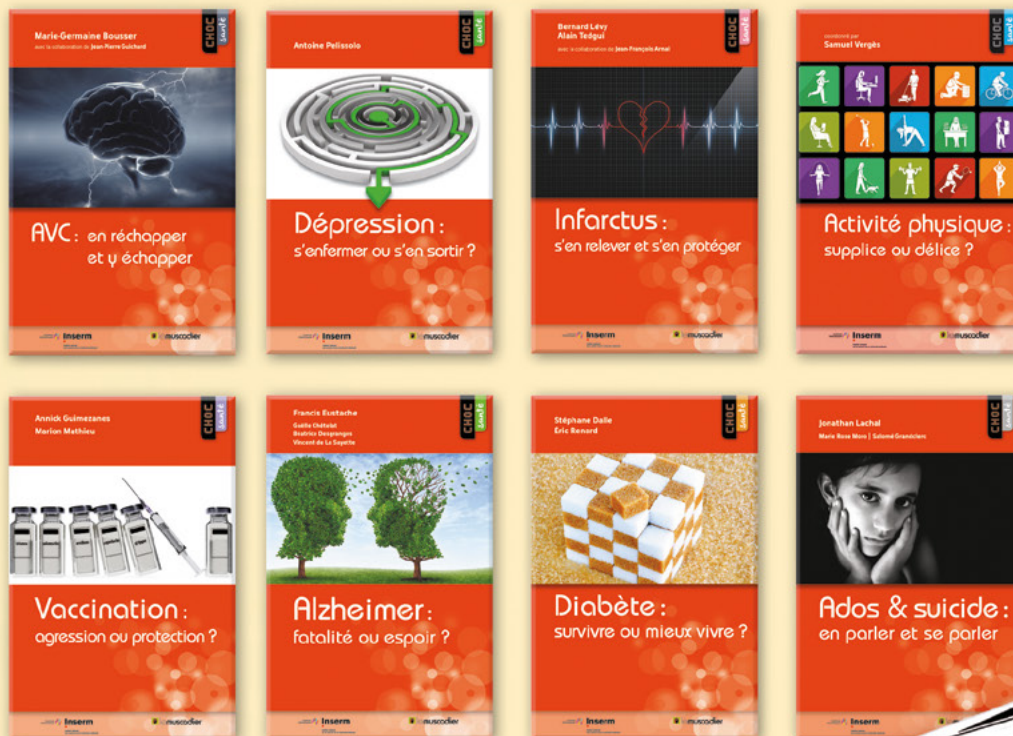
Inserm, 101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
www.inserm.fr

Directeur de la publication Yves Lévy **Directeur de la rédaction** Arnaud Benedetti **Rédacteur en chef** Yann Cornillier **Secrétaires de rédaction** Coralie Baud, Marie-Charlotte Ferran **Cheffe de rubrique** Julie Coquart **Assistante d'édition** Coralie Baud **Ont collaboré à ce numéro** Alice Bomboy, Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Stéphany Mocquery, Charles Muller, Pascal Nguyen, Agnès Noël, Julie Paysant, Hélène Perrin, Simon Pierrefixe, Vincent Richeux, Nicolas Rigaud, Bruno Scala, Mehdi Six **Conception graphique** Primo&Primo **Direction artistique** Myriem Belkacem, Primo&Primo **Iconographie** Cécile Depot **Crédit de couverture** Illustration : Florent Hauchard **Impression** Aubin Imprimeur **N° ISSN** : 2119-9051 **Dépôt légal** : Novembre 2016

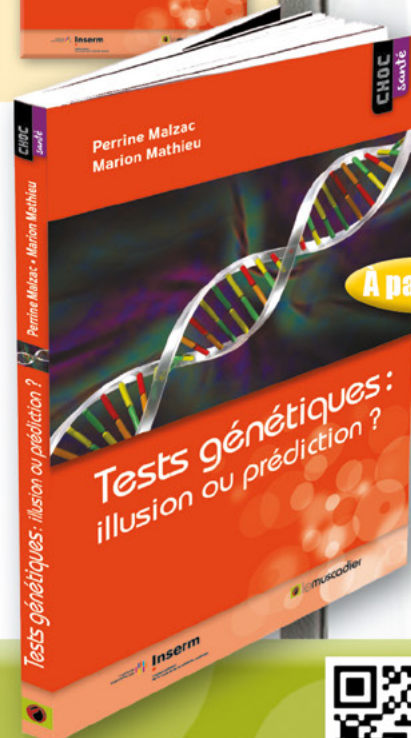


Ce produit est 100 % recyclé.

photo © 123RF/rangizzz



des livres
accessibles à tous
et **à la pointe**
de l'actualité médicale
pour prendre soin
de **sa santé**
et de celle
de **ses proches**



9,90 €

en vente en librairie
et sur www.muscadier.fr

flashez
le code



**L'Inserm et le CEA
présentent
leur nouvelle
exposition**

#ScienceMachina

SCIENCE MACHINA

© DESIGN : ALEXANDRE CHETROU



D'INFOS

www.inserm.fr
et www.cea.fr